

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1919-1920. — N° 19

LA SÉROTHÉRAPIE INTRA VEINEUSE
DE LA
MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 septembre 1919

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André LAPIERRE

MÉDECIN AIDE-MAJOR DE 2^e CLASSE

Né à Paris, le 21 décembre 1891.



LYON
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE LYONNAISE
12, RUE DE LA BARRE, 12

—
1919

LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE

DE LA

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1919-1920. — N° 19

LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE
DE LA
MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 septembre 1919

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André LAPIERRE

MÉDECIN AIDE-MAJOR DE 2^e CLASSE

Né à Paris, le 24 décembre 1891.



LYON
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE LYONNAISE

12, RUE DE LA BARRE, 12

1919

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
LEPINE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, LÉPINE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD. TIXIER. BERARD. FABRE. ROLLET. NICOLAS. LEPINE (J.). WEILL. POLLOSSON (A.) CLUZET. HUGOUNENQ. MOREL. MOREAU. GUIART. TESTUT. X... DOYON. COLLET. X... PAVIOT. POLLOSSON (M.) X... ETIENNE MARTIN. COURMONT (P.) PIC. FLORENCE.
Cliniques chirurgicales.	
Clinique obstétricale et Accouchements.	
Clinique ophtalmologique.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	
Clinique des maladies nerveuses et mentales.	
Clinique des maladies des enfants.	
Clinique des maladies des femmes.	
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	
Chimie biologique.	
Chimie organique et Toxicologie.	
Matière médicale et Botanique.	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	
Anatomie.	
Anatomie générale et Histologie.	
Physiologie.	
Pathologie interne.	
Pathologie et Thérapeutique générales.	
Anatomie pathologique.	
Médecine opératoire.	
Médecine expérimentale et comparée.	
Médecine légale.	
Hygiène.	
Thérapeutique.	
Pharmacologie.	

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx	MM. LANNOIS.
Pathologie externe.	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL, agrégé
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN, —
Chirurgie infantile.	NOVÉ-JOSSERAND, —
Accouchements.	COMMANDEUR, —
Embryologie.	LATARJET, —
Anatomie topographique.	PATEL, —
Botanique.	BRETIN, —
Chirurgie expérimentale.	VILLARD, —
Clinique infantile.	MOURIQUAND, —
Déontologie et médecine professionnelle.	X... —

AGRÉGÉS

MM. BARRAL. COMMANDEUR. NEVEU-LEMAIRE. LAROYENNE. VORON. NOGIER. LATARJET.	MM. BRETIN. LERICHE. THEVENOT (Léon). TAVERNIER. CADE. MOURIQUAND.	MM. ARLOING (F.). GUILLEMARD. POLICARD. GARIN. SAVY. FROMENT.	MM. THEVENOT (Lucien). PIERY. COTTE. DUROUX. BONNAMOUR, char- gé des fonctions. SARVONAT, id.
---	--	---	--

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. WEILL, *Président* ; MOURIQUAND, *Assesseur* ;
MM. PIÉRY et BONNAMOUR, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma vive
affection et de ma profonde recon-
naissance.

MEIS ET AMICIS

A notre Président de thèse

M. LE PROFESSEUR E. WEILL

Professeur de clinique des maladies des enfants
à l'Université de Lyon.
Médecin des Hôpitaux.

A M. LE DOCTEUR GARDÈRE

Ex-chef de clinique des maladies infantiles.

INTRODUCTION

HISTORIQUE ET DIVISIONS

L'origine de notre travail est une observation que nous avons recueillie à la clinique de M. le Professeur Weill, d'un cas de méningite cérébro-spinale, grave d'emblée, qui, résistant à la sérothérapie rachidienne pratiquée selon la méthode classique, céda rapidement dès qu'on eut associé aux injections intrarachidiennes des injections sériques intraveineuses.

Frappé par l'efficacité de cette sérothérapie, nous nous sommes proposé de rechercher les faits analogues déjà publiés et d'étudier en nous aidant des données pathogéniques récentes, le rôle et les indications de la sérothérapie intraveineuse dans le traitement de la méningite cérébro-spinale.

HISTORIQUE. — Si, dès 1910, Chevrel et Bourdinière ont déjà rapporté un cas de septicémie méningococcique, sans méningite, dont la guérison fut obtenue par des injections sériques intraveineuses, l'emploi de cette méthode au cours de la méningite cérébro-spinale est resté pendant longtemps tout à fait exceptionnel.

Il faut reconnaître qu'après l'échec de la sérothérapie sous-cutanée de Kolle et Wasserman, les injections rachidiennes préconisées par Flexner donnèrent aux mains de Robb, de Koplik et surtout de M. Netter des résultats tels qu'elles semblèrent bientôt devoir être uniquement employées. Grâce à cette technique, non seulement la mortalité par méningite cérébro-spinale diminua considérablement, mais encore la maladie devint plus brève, la convalescence plus franche et plus prompte, les séquelles plus rares.

Cependant, on remarqua rapidement que tous les cas n'étaient pas modifiés d'une manière aussi favorable par la sérothérapie ainsi conduite. La connaissance des formes cloisonnées et ventriculaires dans lesquelles le méningocoque, à l'abri de cloisonnements infectieux est inaccessible aux injections rachidiennes, montra la nécessité de voies d'introduction exceptionnelles, ventriculaire, orbito-sphénoïdale, vertébrale supérieure. De même les localisations méningococciques extra-méningées donnèrent lieu à de multiples applications sériques locales. Dès lors, le mode d'emploi du sérum ne parut plus aussi uniformément simple.

L'utilisation simultanée des voies veineuse et rachidienne est conseillée, en 1911, par MM. Netter et Debré, dans leur monographie classique au cours des formes foudroyantes et suraiguës, en raison de l'importance de la méningococcie concomitante. La même année, Guignard les préconise dans le traitement des méningites accompagnées de localisations extra-méningées.

En 1913, Portret, dans sa thèse sur les méningo-coccémies, après avoir établi la fréquence et les modalités de l'infection sanguine qui précède, accompagne ou suit la méningite, conclut également à l'utilité de la sérothérapie intraveineuse pour opposer un traitement spécifique à la septicémie et prévenir les localisations fâcheuses. Vers la même époque, Penna, de Buenos-Ayres, utilise couramment et avec succès les injections sériques intraveineuses à hautes doses dans les formes graves.

Néanmoins, jusqu'à là, la sérothérapie intraveineuse reste considérée comme un traitement héroïque et dangereux. Les injections rachidiennes sont jugées suffisantes dans l'immense majorité des cas, non seulement contre la maladie méningée, mais encore contre la septicémie ; les recherches de M. Debré ayant démontré la filtration rapide, dans la circulation générale, du sérum introduit dans le sac rachidien des méningitiques.

Telle est encore, en 1916, l'opinion de M. Netter. M. Netter, signalant dans différents articles la recrudescence et la gravité des formes purpuriques et septicémiques de la méningite, déclare avoir utilisé la voie veineuse à plusieurs reprises pour les traiter. Incontestablement dangereuse, la voie veineuse lui paraît rarement indispensable puisque les injections rachidiennes ont suffi à guérir la plupart de ses malades. Aussi, conseille-t-il d'employer uniquement la sérothérapie rachidienne, tout au moins au début du traitement, quitte à recourir par la suite, en cas d'insuccès, aux injections intraveineuses, plus puissantes.

La même année, M. Netter rapporte également l'emploi de la sérothérapie intraveineuse dans un cas où les ponctions rachidiennes étaient devenues impossibles et au cours d'une méningite cloisonnée où la ponction ventriculaire et vertébrale haute ne pouvaient être utilisées. Les injections intraveineuses, capables de faire parvenir aux ventricules et aux cavités sous-arachnoïdiennes une quantité notable de sérum antiméningococcique lui paraissent, en semblable occurrence, pleinement justifiées.

En Italie, T. dal Canton, rapporte, également en 1916, une observation de méningite cérébro-spinale guérie par la seule sérothérapie intraveineuse et recommande cette méthode aux médecins qui ne sont pas familiarisés avec la méthode lombaire.

Il faut arriver en 1918 pour voir préconiser la sérothérapie intraveineuse, simultanément en France et en Amérique, non plus comme une méthode exceptionnelle, mais comme une voie d'introduction destinée à entrer dans la pratique courante.

En France, paraissent alors successivement dans les *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires* et dans la *Presse Médicale*, deux articles de MM. Marcel Bloch et Hébert qui tendent à démontrer la nécessité d'injections sériques en circulation générale au cours du traitement de toutes les méningites cérébro-spinales. L'hypothèse de plus en plus probable de la propagation initiale de l'infection méningococcique aux méninges par la voie sanguine, la fréquence et l'importance de la septicémie au cours de la méningite, le rôle probable de certaines localisations extra

ou para-méningées dans la résistance du méningocoque au traitement classique et les rechutes sont autant d'indications pour ces auteurs d'instituer la sérothérapie intraveineuse au début de toute méningite cérébro-spinale, de la prolonger dans les formes graves, de la reprendre au cours des rechutes.

En Amérique, le Major Herrick publie, la même année, dans le « Journal of American Medical Association » et dans les « Archives of Internal Medicine », la relation d'une épidémie de 265 cas de méningite cérébro-spinale observée au Camp Jackson et pendant laquelle il employa successivement la sérothérapie rachidienne, d'abord seule, puis associée à de faibles injections sériques intraveineuses, enfin combinée avec une sérothérapie intraveineuse massive et très précoce. De ces trois modalités, c'est la dernière qui lui donne les meilleurs résultats statistiques ; aussi la préconise-t-il systématiquement.

Enfin, en 1919, l'adjonction de la sérothérapie intraveineuse aux injections rachidiennes a été tour à tour recommandée par M. Netter dans les rechutes tardives, par Acuna et Casaubon dans les formes cloisonnées, par Stone et Truitt dans les formes pétéchiales, par Camac et Bowman chez les malades arrivant avec des signes marqués de toxémie ou dont l'état ne s'améliore pas rapidement par les injections rachidiennes.

DIVISIONS DU SUJET. — Notre étude de la sérothérapie intraveineuse dans la méningite cérébro-spinale comprendra deux parties.

Dans la première nous exposerons les observations que nous avons pu réunir.

Dans la deuxième nous passerons d'abord en revue les arguments qui ont été invoqués par les différents auteurs pour justifier et préconiser l'emploi de la sérothérapie intraveineuse, ainsi que les diverses techniques et les résultats obtenus ; puis, nous aidant de ces notions et de l'interprétation des observations rapportées, nous essaierons de dégager les indications cliniques de cette méthode ; enfin, nous aborderons l'étude des accidents auxquels elle peut donner lieu.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DES OBSERVATIONS

Nous avons réuni quatorze observations de méningites cérébro-spinales au cours desquelles la sérothérapie intraveineuse fut associée aux injections sériques intrarachidiennes ou employée seule.

Ces observations nous les avons classées dans l'ordre suivant :

1° Cas où la sérothérapie intraveineuse fut instituée dès le début de l'affection, soit en raison de la gravité des symptômes, soit en raison de la septicémie concomitante cliniquement ou bactériologiquement établie.

2° Cas résistant au traitement sérique intrarachidien classique où la sérothérapie intraveineuse fut instituée en raison de cette résistance et de ses causes.

I. — Cas avec emploi précoce de la sérothérapie intraveineuse.

OBSERVATION I (BLOCH et HÉBERT).

Vall... François, 30 ans.

Arrivé le 25 septembre 1917 dans le demi-coma. Purpura généralisé.

Douleurs vives à la mobilisation de toutes les articulations gênant la recherche du Kernig et de la raideur de la nuque. Conjonctives rouges avec léger exsudat. Chambre antérieure de l'œil gris-jaunâtre avec flocons blanchâtres cachant l'iris. La pupille apparaît en blanc sur le fond grisâtre du segment cornéen.

Ponction lombaire à 18 heures ; 50 cc. liquide louche et fibrineux. Méningocoques à l'examen direct. Injection rachidienne de 50 cc. de sérum mixte.

A 20 heures hémoculture et **injection intraveineuse de 50 cc. de sérum mixte.**

26 septembre. Agitation, délire, perte des urines, même état des yeux ; l'agglutination des germes montre qu'il s'agit de méningo B.

A 14 heures deuxième hémoculture et **injection intraveineuse de 50 cc. de sérum B.**

A 18 heures injection intrarachidienne 50 cc. sérum B après ponction.

Nuit plus calme.

27 septembre. Le malade reprend connaissance, le purpura et les arthralgies s'atténuent ; les deux hémocultures sont négatives ; néanmoins, à 8 heures, **injection intraveineuse de 50 cc. de sérum B.**

Même état des yeux, vision abolie, lumière perçue.

A 18 heures, ponction : liquide louche identique, injection rachidienne 40 cc. sérum B ; ensemencement positif, B ; dans le rhino-pharynx méningo B.

28 septembre. Etat général très amélioré, même état des yeux (instillations conjonctivales de sérum B).

A 8 heures, **injection intraveineuse de 50 cc. de sérum B.**

A 18 heures, ponction lombaire, liquide identique, injection de 35 cc. sérum B ; un peu de malaise à la fin de l'injection.

Troisième hémoculture négative.

29 septembre. Lucidité complète, la sensation lumineuse est mieux perçue, vision abolie, on commence à distinguer la couleur de l'iris sous le louche de la chambre antérieure.

A 8 heures, **injection intraveineuse de 20 cc. de sérum B.**

Les tâches purpuriques donnent de minuscules escarres. Ponction lombaire : liquide louche plus jaune : ensemencement négatif, injection de 25 cc. de sérum B. L'injection provoque douleurs précordiales, nausées, chute de tension.

30 septembre. Encore un peu de délire, les yeux sont plus clairs. Ponction lombaire : liquide à peine louche, injection 20 cc. sérum B, ensemencement négatif. L'injection provoque les mêmes malaises (1/2 mill. adrénaline avant l'injection).

1^{er} octobre. Léger délire la nuit pendant un bombardement. Ponction lombaire : liquide plus clair ; ensemencement négatif, urticaire.

2 octobre. Beaucoup mieux : les yeux ont presque leur transparence normale. Ponction lombaire : liquide clair, ensemencement négatif.

Le malade sort guéri fin janvier 1918.

L'examen oculaire donne $OD = \frac{1}{200}$ $OG = \frac{1}{15}$

Peut lire, écrire et se conduire.

On retiendra de cette observation la haute gravité du cas : il s'agit d'une forme suraiguë. Dès l'arrivée du malade on pratique la sérothérapie combinée, et pendant cinq jours consécutifs on fait, outre les injections rachidiennes classiques, quatre injections intraveineuses de 50 cc. et une dernière de 20, soit en tout 220 cc. de sérum, en circulation générale.

Le troisième jour, le malade sort du coma, le purpura et les arthralgies diminuent. La température qui a atteint 40 commence à baisser et la courbe thermique, désormais régulièrement descendante, n'enregistre aucun accès fébrile. L'infection mé-

ningée disparaît le quatrième jour et dès lors l'amélioration, très rapide au début, se complète progressivement en même temps que l'irido-cyclite évolue vers la guérison. Ni rechute méningée, ni nouvelle localisation extraméningée ne viennent troubler l'évolution ultérieure.

Un fait est encore à noter : les injections intraveineuses, pourtant massives et répétées, se sont montrées inoffensives alors que les injections intrarachidiennes ont été mal tolérées à la fin du traitement.

OBSERVATION II (CAMAC et BOWMAN).

Le malade est admis, le 21 février 1918, en plein délire. Il est impossible d'obtenir aucun commémoratif. Le malade se débat constamment et doit être maintenu. Température 37°,9. Pouls, 54. Respiration, 20. L'examen physique est négatif. Pas de rigidité de la nuque ni de Kernig. Ponction lombaire : liquide trouble, 20 cc. de sérum sont administrés par la voie rachidienne.

Six heures après la première injection, nouvelle injection intrarachidienne de 20 cc. et **injection intraveineuse de 60 cc.**

Le 22 et le 23 février, deux injections intrarachidiennes de 20 cc. chacune sont pratiquées quotidiennement. Le délire diminue et le malade va beaucoup mieux.

Le 24 février, **nouvelle injection intraveineuse de 55 cc.** et injection intrarachidienne de 20 cc.

Le traitement est alors interrompu bien que la température atteigne encore 38°,8 deux jours après l'arrêt de la sérothérapie.

Le malade guérit sans incident.

Le neuvième jour apparaît un rash érythémateux suivi d'urticaire.

Il n'y a ni fièvre, ni céphalée, ni arthralgie.

La gravité des symptômes généraux contrastant avec le peu d'intensité des signes méningés semble avoir motivé dans ce cas l'association des injections sériques intraveineuses à une sérothérapie intrarachidienne intense. On peut noter l'heureuse évolution et l'absence de toute complication malgré l'abandon précoce de tout traitement sérique, en raison sans doute de la stérilisation massive de tout l'organisme pratiquée dès le début. Aucun accident immédiatement consécutif aux injections intraveineuses n'est signalé.

OBSERVATION III (STONE et TRUITT).

Le malade entre à l'hôpital le 11 avril avec le diagnostic d'influenza. Il se plaint de céphalée. Au bout de quelques heures survient une syncope, avec perte involontaire des urines et suivie d'un délire passager et de contractures des extrémités. Le coma apparaît bientôt.

La ponction lombaire ne montre que quelques leucocytes mais pas de microbes. Le signe de Kernig est positif et la nuque est très légèrement rigide.

Une seconde ponction lombaire ne révèle pas de méningocoques. Néanmoins, on injecte 40 cc. de sérum par la voie rachidienne **et 60 par la voie veineuse**. La mort survient au bout de vingt-quatre heures.

Six heures avant la mort, de larges taches hémorragiques, de la largeur de la main, sont apparues au niveau des chevilles et de la face ainsi que des pétéchies plus étroites disséminées sur le tronc. Ces taches se sont réunies progressivement de telle sorte qu'au moment du décès le corps en était couvert, à l'exception de quelques petites surfaces de peau saine.

A l'autopsie on ne constate aucune évidence nette de méningite ; cependant la culture de quelques petits foyers

suspects révèle du méningocoque. Il en est de même de la culture naso-pharyngée et de l'hémoculture dont les résultats sont positifs.

OBSERVATION IV (STONE et TRUITT).

Le malade a été pris, en pleine santé, de frissons, nausées, vomissements. Trois heures plus tard il est admis à l'hôpital. Température, 40. Pouls, 170, difficilement perceptible à la radiale. La respiration est embarrassée et le malade prostré. L'état s'aggrave pendant les heures suivantes ; les extrémités deviennent cyanotiques et de larges taches hémorragiques apparaissent sur le corps.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, avec quelques cellules. On trouve quelques méningocoques extra-cellulaire.

En dix-huit heures on fait deux injections intrarachidiennes, soit 80 cc. de sérum **et trois injections intraveineuses, soit 140 cc.**

La mort survient en vingt-quatre heures. Hémoculture positive.

Ces deux observations nous mettent en présence de méningites à allure foudroyante. La septicémie, contrôlée bactériologiquement domine ici nettement le processus infectieux méningé : malgré l'emploi de la sérothérapie combinée intraveineuse et intrarachidienne précoce et massive (220 cc. de sérum en dix-huit heures, dans l'obs. IV, par deux injections intrarachidiennes et trois injections intraveineuses) elle entraîne la mort des deux malades en vingt-quatre heures. L'importance des déterminations cutanées purpuriques et hémorragiques est remarquable dans les deux cas.

OBSERVATION V (M. PÉHU).

T... Marie, 4 ans, entre dans le service le 29 mars 1919.

Rien de particulier dans les antécédents personnels et héréditaires.

L'affection actuelle remonte au 25 mars ; elle a débuté par des douleurs abdominales violentes et des vomissements.

29 mars. Enfant très abattue, couchée en chien de fusil, poussant des gémissements dès qu'on la mobilise. Raideur de la nuque assez marquée. Signe de Kernig peu net. Abolition des réflexes rotuliens. Strabisme interne. Vésicules d'herpès à la lèvre supérieure. Plus de vomissements. Température du matin, 38,8.

La ponction lombaire donne 20 cc. de liquide trouble sans hypertension notable, présentant à l'examen une polynucléose très nette et quelques méningocoques intracellulaires.

Injection intrarachidienne de 30 cc. de sérum.

30 mars. Toute la nuit l'enfant a été très agitée, gémissant sans cesse. La raideur de la nuque n'a pas augmenté mais l'état général s'est aggravé. Température 40°. Pouls 150.

On retire, par la ponction lombaire, 20 cc. d'un liquide nettement hypertendu, très trouble, sirop d'orgeat, présentant un gros disque d'albumine, une polynucléose très marquée et des méningocoques nombreux.

Injection intrarachidienne de 30 cc.

Injection intraveineuse de 40 cc. Cette dernière décidée en raison de la fièvre élevée et persistante et de l'agitation.

31 mars. L'enfant va mieux ; elle a été calme toute la nuit. Ce matin elle est relativement éveillée. La température est tombée de 40 à 38° et le pouls, encore rapide de 150 à 130. La raideur de la nuque et du dos a un peu diminué. L'enfant peut s'asseoir sur son lit. Ponction lombaire : liquide très trouble pas très hypertendu. A l'examen, albumineuse et polynucléose abondantes. méningocoques nombreux.

Injection intrarachidienne de 30 cc.

Injection intraveineuse de 10 cc. Il n'est pas possible d'en injecter davantage en raison de la petitesse des veines et des mouvements de l'enfant.

1^{er} avril. L'amélioration continue. Pas d'agitation ni d'état somnolent. La température reste aux environs de 38° et le pouls à 130. La raideur du dos a rétrocedé d'une façon manifeste ; la petite malade peut s'asseoir sur son lit avec facilité, sans pousser des cris. Ponction lombaire : liquide moins hypertendu et surtout moins trouble. Polynucléaires nombreux. Méningocoques plus rares.

Injection intrarachidienne de 45 cc.

2 avril. Le mieux persiste. Pendant tout l'après-midi, l'enfant a été très éveillée, sans agitation ; puis elle a dormi toute la nuit. Ce matin elle dit bonjour et sourit. Plus de Kernig.

Injection intrarachidienne de 30 cc.

3-4 avril. Même état.

5 avril. La température a fait, hier soir, un saut à 39°8, sans que l'enfant ait présenté aucun signe anormal. La nuit a été bonne et elle a pu dormir. Ce matin, elle se plaint de souffrir de la tête, la raideur est plus marquée et le Kernig a réapparu. Pas de vomissements. Ponction lombaire : liquide trouble, polynucléose nette, méningos nombreux.

6-21 avril. Progressivement, les raideurs s'atténuent et les signes méningés disparaissent ; néanmoins la température se maintient entre 38° et 38°5.

En même temps, le liquide céphalo-rachidien se clarifie et devient stérile. La dernière injection intrarachidienne est pratiquée le 11 avril.

21 avril. La température n'a toujours pas de tendance à baisser, bien que tous les signes méningés aient disparu. Ce matin elle est encore à 38°2. On décide de pratiquer une injection intraveineuse.

10 h. 50. A peine 2 ou 3 cc. de sérum antiméningococcique ont déjà pénétré dans la veine, c'est-à-dire trente secondes environ après le début de l'injection, l'enfant devient rouge puis bleuâtre. En même temps, tout le visage se recouvre de nombreuses gouttes de sueur qui s'écoulent le long des joues. Les yeux sont injectés. Un liquide mousseux s'échappe

des lèvres. La respiration est stertoreuse, l'état presque comateux. La rougeur signalée est uniforme, sans plaques, sans granité.

10 h. 52. Une minute environ après le début de ces accidents, apparition d'une petite toux sèche, quinteuse, se reproduisant toutes les cinq ou six secondes et caractérisée par deux ou trois secousses expiratoires seulement.

10 h. 55. Les sueurs ont disparu. La face est beaucoup moins rouge que précédemment. Evacuation involontaire d'urines et de matières. Vomissement d'une petite quantité de liquide très mousseux. Le pouls n'est pas perçu à la radiale. A l'auscultation le cœur bat rapidement (200 environ). Il n'est pas possible de prendre la tension artérielle en raison de la toux. La respiration est redevenue normale, non stertoreuse. On injecte 5 cc. d'huile camphrée.

11 heures. La rougeur de la face a disparu ; la toux est toujours aussi fréquente. L'intelligence est complète, l'enfant répond aux questions qu'on lui pose. Le pouls n'est toujours pas perçu, au cœur on note 160-180 battements.

11 h. 5. L'aspect de l'enfant est normal mais la toux persiste avec les mêmes caractères.

11 h. 15. Le pouls commence à être perçu à la radiale, très rapide à 160. Toux toujours aussi fréquente et empêchant de prendre la tension artérielle.

11 h. 20. Pouls mieux perçu. La toux se fait de plus en plus rare.

L'enfant se plaint d'avoir froid, on l'enveloppe dans un drap chaud.

11 h. 30. La toux a disparu, on peut prendre la tension artérielle.

$T = \frac{94}{84\frac{1}{2}}$. Pouls = 160. L'enfant va bien.

12 heures. $T = \frac{43}{9}$. Pouls = 130.

23 avril. L'enfant va bien, les membres sont souples, le Kernig négatif. Pas de vomissements. Cœur bien frappé. Pouls régulier à 144. $T = \frac{14\frac{1}{2}}{9}$.

25 avril. La température baisse. Apparition de deux plaques à caractères urticariens sur le bras droit et une sur l'abdomen.

1^{er} mai. L'enfant est en voie de guérison.

Cette observation nous présente un certain nombre de points particulièrement intéressants à noter.

C'est d'abord l'action de la sérothérapie combinée à la fois intrarachidienne et intraveineuse sur les symptômes généraux du début. L'injection intrarachidienne de 30 cc., pratiquée le premier jour, n'ayant amené aucune amélioration, on décide, le deuxième jour, de faire, outre une injection intrarachidienne de 30 cc., une injection intraveineuse de 40 cc. ; cette dernière surtout en raison de la fièvre élevée et persistante et de l'agitation. Dès le lendemain, la fièvre tombe de 40 à 38°, l'agitation se calme, les signes méningés s'atténuent. Néanmoins, on pratique encore une nouvelle injection intraveineuse limitée à 10 cc. par les difficultés de son exécution puis la sérothérapie rachidienne est seule continuée et l'amélioration s'accroît.

Un second fait est à retenir, c'est que, malgré la disparition des signes méningés et la stérilité du liquide céphalo-rachidien progressivement obtenues par la sérothérapie rachidienne longtemps prolongée, la température se maintient élevée. L'hémoculture n'est pas pratiquée mais on songe à quelque localisation infectieuse non suffisamment atteinte. C'est, après une interruption de traitement de dix jours, justifiée par la clinique et le laboratoire, ce qui décide à reprendre la sérothérapie par la voie veineuse.

Notons, pour terminer, que, malgré la lenteur avec laquelle le sérum est introduit, la dernière injection intraveineuse déclenche une crise d'ordre anaphylactique. Par opposition, remarquons l'innocuité des deux premières injections intraveineuses parfaitement tolérées.

OBSERVATION VI (BLOCH et HÉBERT).

P... 23 ans. 6^e alpin italien.

16 avril 1918. Arrivé dans le service à 19 heures avec signes méningés et purpura sur les membres inférieurs. Liquide rachidien hypertendu et puriforme.

Injection intrarachidienne, 20 cc. sérum A + 20 cc. sérum B.

17 avril. Même état. Eruption purpurique et maculo-papuleuse, même liquide rachidien.

Injection rachidienne, 20 cc. sérum A + 20 cc. sérum B.

18 avril. L'ensemencement du liquide rachidien et l'émo-culture en bouillon ascite ont donné un diplocoque Gram négatif agglutiné par le sérum B, technique Nicolle. Même état. Nouveaux éléments papuleux et purpuriques.

A 10 heures, injection sous-cutanée de 20 cc. de sérum.

A 14 heures, ponction : liquide un peu plus clair. Injection intrarachidienne de 40 cc. sérum B.

Injection intraveineuse de 40 cc. sérum B.

19 avril. Pas de nouveaux éléments éruptifs. Chute de la température. Ponction : liquide moins clair (ensemencement encore positif). Injection rachidienne, 20 cc, sérum B.

20 avril. Reprise thermique. Eruption de plusieurs taches rosées.

Injection intraveineuse de 40 cc. de sérum B.

21 avril. Le soir, ascension thermique sans éruption. Raideurs augmentées. Ponction : liquide plus louche, ensemencement positif. Injection rachidienne de 30 cc. de sérum B, très mal tolérée, cris, agitation pendant quatre heures.

Injection intraveineuse de 40 cc. de sérum B.

22 avril. Etat amélioré. Ponction : liquide hypertendu louche et jaune. Augmentation considérable de l'albumino-rachie : ensemencement négatif. Pas d'injections.

23 avril. Amélioration. Ponction : liquide bien plus clair, albumine très diminuée, ensemencement négatif. Pas d'injections.

24 avril. Mieux. Ponction : liquide presque limpide. Ensemencement négatif, mais augmentation de l'albumine.

25 avril. Mieux. Dort bien. Langue restée sale. Ponction :

liquide limpide, mais l'albumine continue à augmenter : ensemencement positif très tardivement en 60 heures.

26 avril. Matin : Plus souple, mieux, bon sommeil.

Soir : Brusquement, à 16 heures, réascension fébrile, céphalée, raideurs, pas d'éruption. Ponction : liquide très louche. Albumine encore augmentée, ensemencement positif en 60 heures. Après préparation antianaphylactique de Besredka, injection rachidienne de 35 cc. de sérum B : très mal tolérée, les douleurs et l'agitation nécessitent la morphine.

27 avril. Pas plus mal. Quelques vomissements. Le soir : **injection intraveineuse de 40 cc. de sérum B sans incidents.**

28 avril. Beaucoup mieux, bonne journée, a bien dormi.

29 avril. Grrosse amélioration, sommeil et gaieté.

30 avril. Ponction : liquide eau de roche, albumine encore forte, mais 95 % de mononucléaires. Ensemencement négatif.

1^{er} mai. Très bien. Langue reste sale. Encore assez raide.

2 mai. Très bien le matin.

A 12 heures, grand accès de type palustre (rate 0, pas d'hématozoaires). Eruption de quelques grosses taches rosées. Hémoculture positive = B.

A 17 heures, injection sous-cutanée de 40 cc. de sérum B.

A 18 heures 30, **injection intraveineuse de 40 cc. de sérum B.** Petit frisson à 19 heures.

3 mai. Beaucoup mieux. Nuque plus souple. La température qui était montée hier soir à 40,8 est ce matin à 37,2.

A 17 heures, **injection intraveineuse de 40 cc. de sérum B** ; Immédiatement après, rougeur de la face, accélération du pouls, chute de la tension, sensation de striction de la gorge ; 1/4 mill. d'adrénaline.

A 19 heures 30, la pression est normale.

4-5 mai et jours suivants. Amélioration rapide, disparition des raideurs. Excellent état général, malgré de nouvelles décharges septicémiques, les 9, 19 et 30 mai, nécessitant la continuation des injections sériques intramusculaires.

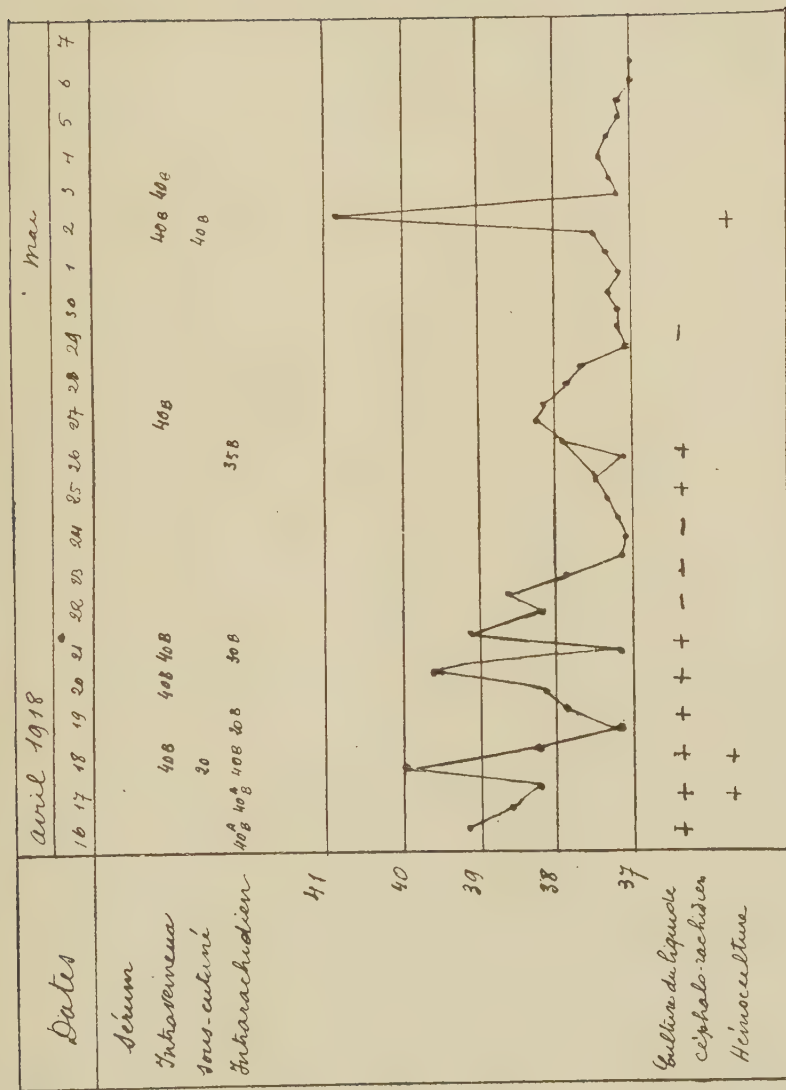
Cette observation nous présente une méningite à méningocoques B (ensemencement du liquide céphalo-rachidien) avec septicémie cliniquement et bactériologiquement démontrée (pétéchies et hémoculture positive).

L'état reste d'abord stationnaire, sinon aggravé pendant les deux premiers jours de traitement sérique intrarachidien. La sérothérapie combinée intraveineuse et intrarachidienne est alors instituée. La température tombe. Une reprise thermique est également jugulée de la même façon les cinquième et sixième jours. La maladie méningée et les phénomènes septicémiques disparaissent progressivement.

Néanmoins, le dixième jour survient une rechute méningée (ensemencement positif) si intense et si brusque, disent MM. Bloch et Hébert, qu'elle évoque presque l'idée de la rupture dans les espaces sous-arachnoïdiens d'une sorte d'abcès à méningocoques développé à proximité du sac rachidien pendant que celui-ci se stérilisait. Successivement on fait une injection intrarachidienne, mal tolérée, et une injection intraveineuse sans incidents.

Enfin, le dix-septième jour, cinq jours après l'interruption du traitement sérique, on note un grand accès de type palustre avec hémoculture positive. La sérothérapie générale est seule reprise. Les deux injections intraveineuses pratiquées les dix-septième et dix-huitième jours sont suivies d'incidents sans gravité.

La courbe de température est intéressante au point de vue de l'action de la sérothérapie sur les élévations thermiques.



Obs. VI. — P... (Presse médicale).

Dans le chapitre premier (2^e partie) nous verrons, à propos des gîtes paraméningés, l'interprétation que MM. Bloch et Hébert proposent pour expliquer les réinfections successives méningées et sanguines et le rôle de la sérothérapie intraveineuse, notamment dans cette observation et la suivante :

OBSERVATION VII (BLOCH et HÉBERT).

X..., entré le 17 mai 1917, avec des signes de méningite grave ne semble être malade que depuis deux jours. Purpura généralisé, arthralgies et myalgies.

Ponction lombaire : liquide puriforme qui,ensemencé, donne un paraméningocoque identifié quelques jours plus tard comme étant un B. Injection intrarachidienne de 50 cc, de sérum mixte Pasteur.

18 mai. Augmentation du purpura et éruption maculopapuleuse périarticulaire. Hémoculture positive B.

Ponction et injection rachidiennes de 40 cc. de sérum mixte.

19 mai. Même état. Ponction : liquide très louche, ensemencement négatif. Injection rachidienne de 45 cc. de sérum mixte.

21 mai. Amélioration générale. Herpès facial abondant.

Ponction : liquide identique (ensemencement tardif positif).

Injection intrarachidienne de 20 cc. de sérum B.

Injection intraveineuse de 20 cc. de sérum B.

22 mai. Liquide rachidien encore louche; une colonie pousse tardivement. Injection intrarachidienne de 20 cc. de sérum B.

24 mai. Amélioration de l'état général et méningé. Ponction : liquide encore louche, ensemencement positif. Injection rachidienne de 20 cc. de sérum B et de 20 cc. de sérum mixte Pasteur.

26 mai. Mieux, moins raide. Ponction : liquide presque limpide, stérile.

Du 27 mai au 1^{er} juin. Amélioration générale, chute de la température, disparition presque complète des raideurs.

Liquide rachidien : eau de roche, stérile.

A partir du 1^{er} juin oscillations thermiques. Eruptions papulo noueuses sur les membres. Disparition de toute espèce de raideur.

Liquide : eau-de-roche, stérile.

7 juin. Hémoculture au cours d'une poussée fébrile avec éruption papulo-noueuse ; méningo B.

Les jours suivants mêmes poussées fébriles et éruptions.

9 et 10 juin. Injections sous-cutanées, 300 et 500 millions auto-vaccin.

L'évolution n'est pas influencée.

12 juin. Après préparation anti-anaphylactique injection sous-cutanée de 40 cc. de sérum mixte.

13 juin. Aggravation. Injection sous-cutanée de 20 cc. de sérum B et 20 cc. de sérum mixte. Fortes réactions sériques locales.

15 juin. Aggravation de l'état général, délire et embryocardie.

Les injections préparatoires antianaphylactiques sont très mal tolérées et nous obligent à renoncer aux injections de sérum en circulation générale. Injection intraveineuse de 500 millions auto-vaccin. Une heure après frisson et syncope grave.

16 juin. Beaucoup mieux le matin, mais le soir hoquet, tendances syncopales. Urticaire. Pas de raideurs.

17 juin. Très amélioré. Lucidité parfaite.

19 et 20 juin. Beaucoup mieux malgré la fièvre. Pas de signes méningés. Injection intraveineuse de 300 millions auto-vaccin.

21 juin. Ponction lombaire : à notre grande surprise liquide puriforme contenant des méningocoques.

22 et 23 juin. Amélioré ; après préparation antianaphylactique injection intrarachidienne de 10 cc. de sérum mixte. D'abord bien tolérée, puis apparition de rétention sphinctérienne, parésie abdominale.

Cachexie. Décès le 27 juin.

Autopsie. Fausses membranes épaissies sur les circonvolutions, la base et la moelle. Peu de lésions des ventricules; quelque peu de dépôt purulent dans les cornes occipitales. Pas de lésion apparente de la substance nerveuse, pas d'endocardite.

Il s'agit encore ici d'une méningite à méningocoque B avec septicémie (hémoculture positive). Les symptômes méningés et septicémiques disparaissent complètement sous l'influence de la sérothérapie intrarachidienne et générale. La stérilisation des espaces sous-arachnoïdiens est réalisée au dixième jour.

Cependant la septicémie reprend du quinzième au vingtième jour (hémoculture positive) et consécutivement à la reprise septicémique le liquide rachidien, eau de roche et stérile, se réinfecte et redevient purulent.

Dans cette observation, comme dans le cas précédent, MM. Bloch et Hébert attribuent la réinfection sanguine et méningée à un traitement insuffisant de certaines localisations paraméningées en raison de l'emploi trop faible et trop tardif de la sérothérapie intraveineuse. Nous reviendrons plus loin sur cette hypothèse.

Deux faits sont encore à noter : 1° l'impossibilité de la sérothérapie sous-cutanée; 2° l'impossibilité de la sérothérapie intraveineuse le vingt-neuvième jour, les injections préparatoires antianaphylactiques étant elles-mêmes mal tolérées.

OBSERVATION VIII (T. DAL CANTON).

G. et B. F..., de Cavaso, frères, cordonniers, âgés respectivement de 14 et 16 ans. Après avoir manipulé de vieilles chaussures militaires, ils tombent malades en même temps et présentent une fièvre très élevée, des douleurs insupportables dans les membres et le dos, des vomissements incessants, une éruption morbilliforme avec angine légère et hypéresthésie cutanée très marquée.

2 mars 1916. G. F..., de 14 ans, qui a subi le premier l'infection, a une température de 39, le pouls lent, les pupilles dilatées et réagissant mal à la lumière, une grave contracture des muscles de la nuque (la tête est renversée en arrière), des douleurs très violentes, spécialement dans les membres inférieurs; une sensibilité très obtuse et une éruption morbilliforme.

3 mars. Etat sans changement. On demande télégraphiquement du sérum antiméningococcique.

4 mars. L'état de la sensibilité s'aggrave. Perte complète de la conscience. Strabisme convergent. Grande agitation. L'enfant crie continuellement.

5 mars. Le coma et la mort arrivent avant qu'on ne puisse rien tenter.

Le 4 mars le frère tombe malade présentant les mêmes symptômes que G. F... le 2 mars.

5 mars. On fait le soir deux **injections intraveineuses de sérum antiméningococciques de 20 cc.** chacune dans la veine médiane basilique du bras droit.

L'enfant se sent mieux presque immédiatement. La nuit il est moins agité et ses parents demandent qu'on répète l'injection le matin.

6 mars. On fait **une autre injection intraveineuse de deux tubes de 20 cc. chacun.** Température 39,5. Ganglions lymphatiques cruraux et axillaires très tuméfiés, articulations des genoux et des doigts très rouges et très gonflées. Contracture des membres et particulièrement des membres inférieurs. Le Kernig est très marqué ainsi que

la rigidité. Douleurs très violentes dans les membres. Le malade crie et s'agite.

Le soir on fait **une autre injection intraveineuse de 40 cc.**

On fait appliquer de la glace sur la tête et on donne quelques bains tièdes.

L'enfant voit mal et a l'audition diminuée.

La nuit il est moins agité dort quelque peu.

Les tuméfactions articulaires régressent rapidement. Il en est de même des tuméfactions inguinales et crurales. L'enfant se plaint de violentes douleurs dans les membres. La température est à 38°.

7 mars. On fait **deux injections de sérum**, le matin et le soir, et le malade continue à s'améliorer.

8 mars. Température 37°. **Nouvelle injection.** La sensibilité s'améliore mais la contraction n'est pas modifiée.

9 mars. Les injections sont suspendues.

10 mars. La température s'élève de nouveau à 39. **On fait de nouveau une injection de 40 cc.**

11 mars. La température revient à la normale. L'enfant déclare se sentir mieux. Il se plaint d'une douleur à la cuisse droite et au niveau de l'articulation coxo-fémorale où l'on note encore un peu de tuméfaction.

12 mars. On fait **une injection de 20 cc.**

13-14-15 mars. L'amélioration continue.

16 mars. L'enfant peut remuer quelque peu la tête. La pupille réagit discrètement. Les atteintes ganglionnaires et articulaires sont guéries. Il reste une douleur, mais bien plus faible, au membre inférieur droit. Les membres inférieurs peuvent être étendus passivement sans trop de difficultés.

17-18-19 mars. L'amélioration se maintient.

20 mars. L'enfant peut rester quelque peu assis : il est parfaitement conscient et demande des nouvelles de son frère qu'il croit guéri.

25 mars. Il veut se lever et rester assis sur une chaise. Les membres inférieurs ne peuvent pas le porter. Il reste de la parésie.

2 avril. Jusqu'à ce moment l'enfant ne peut pas encore

rester debout. L'état général est bon. L'enfant est gai : il mange bien ; l'intelligence est presque revenue à la normale. La parole est un peu difficile : il parle lentement et presque en scandant les syllabes.

Un cas identique, chez un enfant de 7 ans, a été traité par nous à Fietta di Paderno d'Asolo, au mois de janvier de cette année et à l'heure actuelle il va très bien et parle très bien.

II. — Cas résistant au traitement sérique intrarachidien classique où la sérothérapie intraveineuse fut instituée en raison de cette résistance et de ses causes.

OBSERVATION IX (Professeur WEILL).

Hélène G..., 6 ans.

Rien de particulier dans les antécédents.

L'affection actuelle a débuté le 28 février par des douleurs abdominales et des vomissements alimentaires et bilieux. L'enfant ne s'est pas plainte de la tête, mais elle a eu tout de suite de la raideur de la nuque et des membres.

La petite malade entre dans le service le 1^{er} mars 1918.

1^{er} mars. L'enfant est couchée en chien de fusil. La nuque est raide et ne forme qu'un tout avec le tronc. Raideur très accentuée des membres inférieurs, raideur moindre des membres supérieurs. Muscles de l'abdomen contracturés. Raie abdominale en fleuve. Signe de Kernig très net, signe de la nuque de Brudzinski ébauché. Pas de réflexe centro-latéral. Réflexes rotuliens un peu diminués, pas de Babinski. Strabisme : l'œil gauche regarde en haut, l'œil droit à droite. Les pupilles réagissent paresseusement à la lumière. Température à l'entrée : 38,8. Urines présentant un gros disque d'albumine.

La ponction lombaire donne issue sous très forte pression à un liquide purulent qui s'écoule en jet. A l'examen : polynucléose intense ; quelques diplocoques intracellulaires.

Injection intrarachidienne de 30 cc. de sérum anti-méningococcique.

2 mars. Même état. L'enfant a des vomissements.

Deuxième ponction lombaire : liquide céphalo-rachidien toujours purulent et présentant une polynucléose marquée. On n'y trouve pas de diplocoques.

Injection intrarachidienne de 50 cc.

3 mars. Aucune amélioration dans l'état général ni dans les signes méningés. L'enfant a du délire et vomit sans efforts. La température continue à monter et dépasse 39.

Troisième ponction lombaire : liquide purulent, polynucléose accentuée (90 %), pas de méningocoques.

4 mars. On ne note toujours aucune amélioration. L'enfant est dans le coma. La température du matin atteint 39,5.

Les symptômes méningés loin d'avoir rétrogradé sont plutôt exacerbés.

Quatrième ponction lombaire : mêmes résultats que la veille.

Injection intrarachidienne de 30 cc.

A 12 heures. **Injection en deux minutes de 10 cc. de sérum dans une veine du pli du coude.**

A 19 heures, **nouvelle injection intraveineuse de 20 cc. en quatre minutes.**

Les deux injections se font sans incident.

Jusqu'à minuit l'enfant est un peu agitée. Température : 39,8.

5 mars. L'état est sensiblement le même que la veille, cependant l'enfant ne vomit plus.

Injection intrarachidienne de 30 cc.

A 17 heures, **injection intraveineuse de 20 cc. en quatre minutes.** Aucun incident consécutif.

6 mars. État général nettement amélioré. La température est tombée à 38,4. La raideur de la nuque et les autres signes méningés diminuent d'intensité.

Injection intrarachidienne de 30 cc.

7 mars. L'amélioration s'accroît. La température est à 38.

La raideur est fortement atténuée. L'enfant peut tourner la tête et s'asseoir seule dans son lit. Disparition du strabisme, réapparition des réflexes rotuliens.

La ponction lombaire laisse s'écouler un liquide légèrement trouble, opalescent. Injection intrarachidienne de 20 cc.

Le soir la température fait une ascension à 40°.

8 mars. La température est redescendue à 37,8 ce matin. La nuit a été calme. L'amélioration continue. Les raideurs sont très atténuées. L'enfant cause assez facilement et avec à-propos. On note dans le dos une légère éruption pointilliforme.

Ponction lombaire : liquide à peine trouble, s'écoulant goutte à goutte.

Injection intrarachidienne de 20 cc.

A partir de ce jour le traitement sérique est interrompu. L'amélioration est continue. La température se maintient autour de 37. L'enfant reprend rapidement du poids et sort guéri sans aucune séquelle le 22 mars.

Il s'agit dans cette observation d'une méningite cérébro-spinale grave d'emblée, mais ne présentant pas, comme les cas précédemment étudiés, des manifestations septicémiques cliniquement apparentes.

Pendant trois jours consécutifs on injecte 30 cc. de sérum dans le sac rachidien, soit en tout 90 cc. Le liquide céphalo-rachidien où la première ponction avait révélé des diplocoques se montre stérile à la troisième ponction. Néanmoins aucune amélioration n'est notée : la raideur et les signes méningés sont exacerbés, la fièvre ascendante atteint 40, l'état général empire, l'enfant est dans le coma.

A la sérothérapie intrarachidienne, continuée comme les jours précédents, on adjoint le quatrième jour deux injections intraveineuses, l'une de 10 cc., l'autre de 20 (sérum mixte Pasteur) et le cinquième jour, une injection intraveineuse de 20 cc. Et le lendemain sixième jour, marque le début d'une amélio-

ration sur laquelle il ne semblait plus guère permis de compter. L'enfant sort du coma, la température tombe de 40 à 38,2, les raideurs s'atténuent. On continue encore le traitement sérique rachidien pendant trois jours ; l'amélioration s'accroît, la température se maintient aux environs de 37, l'enfant reprend du poids. La guérison est complète en trois semaines sans séquelles.

Avec l'efficacité de la sérothérapie intraveineuse on peut retenir de ce cas l'innocuité des injections qui n'ont provoqué aucune réaction.

Les deux observations suivantes vont nous présenter deux cas à peu près analogues : résistance au traitement sérique intrarachidien des premiers jours et sédation ultérieure par la sérothérapie combinée.

OBSERVATION X (CAMAC et BOWMAN).

Le malade est admis le 18 avril 1918 avec le diagnostic de méningite suspecte. Il est délirant, se plaint de céphalée violente, de douleurs à la nuque et dans le dos. Il vomit. On note un opisthotonos accentué. La température marque 36,6, le pouls 76, la respiration 20. La ponction lombaire donne un liquide clair sans hypertension. Les signes cliniques sont si marqués qu'on injecte 20 cc. de sérum antiméningococcique. Le laboratoire confirme.

On fait quotidiennement deux injections intrarachidiennes pendant trois jours, ensuite une seule pendant quatre jours. Il est nécessaire de chloroformer chaque fois le malade tant il se débat violemment.

Néanmoins on ne remarque aucune amélioration. Le délire est intense, le pouls petit, irrégulier, le cœur a besoin d'être stimulé. La température atteint 39,8 et le malade se plaint constamment de douleurs exécrables dans la tête.

Le jour suivant (8^e) on pratique deux injections intrarachidiennes et **une injection intraveineuse de 50 cc.** Le malade a un frisson, la température atteint 40,4 et de l'urticaire apparaît.

Le matin suivant la température est normale et reste normale toute la journée. Tout traitement sérique est alors arrêté, le malade guérit sans incident, la température ne dépassant jamais de plus d'un degré le niveau normal.

Le 20 juin ce malade a une rechute de méningite qui a une évolution semblable à celle de l'attaque initiale et dont il guérit également.

OBSERVATION XI (CAMAC et BOWMAN):

Le malade entre le 25 janvier avec le diagnostic de méningite suspecte. A l'entrée il est délirant. Température : 40. Pendant l'après-midi il se plaint de douleurs généralisées plus particulièrement à la partie postérieure de la tête et à la nuque.

Vers 9 heures du soir il est en plein délire : orthotonos, mais pas d'opisthotonos; Kernig négatif; ponction lombaire : liquide nuageux, 20 cc. de sérum antiméningococcique sont administrés par la voie lombaire.

Le traitement est continué pendant trois jours. Le délire disparaît, le malade redevient tranquille et reprend sa raison. La température oscille de 37 à 38.

Les jours suivants la température s'élève, le malade redevient délirant et l'on note un opisthotonos marqué. Le traitement intrarachidien est repris quotidiennement pendant quatre jours. Malgré cela le malade va de plus en plus mal. La température et le délire augmentent. Il est si agité qu'on juge nécessaire d'alterner la morphine et le chloral toutes les deux heures. Les injections rachidiennes sont portées à deux par jour.

Le onzième jour de la maladie on pratique **une injection intraveineuse** de 50 cc. L'effet immédiat fut une élévation de température. Six jours plus tard **une seconde injection intraveineuse** est faite et **quatre autres** les quatre jours suivants. Pendant tout ce temps les deux injections intra-

rachidiennes sont continuées quotidiennement. Le malade a toujours un frisson une heure après le traitement avec une élévation thermique aux environs de 40. Néanmoins l'amélioration est progressive.

Le malade a été traité par le sérum quotidiennement pendant vingt-deux jours. Il a été fait trente-trois intrarachidiennes, soit 675 cc. et six injections intraveineuses, soit 295 cc.

La maladie sérique apparaît le onzième jour après l'arrêt du traitement, soit le trente-deuxième jour de la méningite, la température étant normale depuis onze jours. Elle se manifeste par de violentes douleurs dans les genoux, en particulier dans le genou gauche et par une température de 40,3.

La convalescence est très prolongée et le malade est encore à l'hôpital le 1^{er} novembre. Quoique encore très faible il est capable d'aller et venir.

Remarquons les incidents qui ont accompagné régulièrement dans ces deux cas les injections intraveineuses. Celles-ci commencées le huitième jour dans l'observation X et le onzième jour dans l'observation XI ont toujours été immédiatement suivies d'une élévation thermique avec frissons. Néanmoins ces accidents n'ont pas été très inquiétants puisque dans l'observation XI le traitement sérique intraveineux a été néanmoins continué cinq jours de suite.

A noter également dans le dernier cas l'inefficacité de la sérothérapie intrarachidienne sur la rechute méningée qui ne cède d'ailleurs que très difficilement à une sérothérapie intraveineuse et intrarachidienne combinée à doses très élevées.

Les deux observations suivantes, très résumées, nous montrent également deux cas de méningite cérébro-spinale résistant au traitement sérique intrarachidien, Mais alors la résistance est nettement ex-

pliquée par la présence d'une infection méningée enkystée inaccessible au sérum injecté par les voies habituelles, mécanisme qui n'est peut-être qu'ébauché dans les formes précédentes.

L'essai de sérothérapie intraveineuse, tardivement tenté, est beaucoup moins heureux.

OBSERVATION XII (NETTER).

Femme de 29 ans, atteinte de méningite cérébro-spinale grave avec purpura. Deux atteintes avaient paru céder ; la première après trois injections intrarachidiennes (90 cc.) les 23, 24, 25 mars ; la deuxième, après quatre injections intrarachidiennes (120 cc.) les 21, 22, 23, 24 avril.

Le liquide céphalo-rachidien paraissait normal et renfermait plus de méningocoques.

La malade fut cependant reprise de fièvre accompagnée de douleurs de tête extrêmement violentes et évolutions purpuriques. On pensa à une localisation ventriculaire. La trépanoponction fut pratiquée le 5 mai et des injections intraventriculaires furent faites les 5, 6 et 7 mai respectivement de 35, 30 et 10 cc. de Sérum. L'amendement consécutif coïncida avec des arthrites des deux genoux cédant aux injections intraarticulaires de sérum.

Le 16 mai la ponction lombaire donne un liquide clair, normal.

Le 20 réapparition de la céphalée et des vomissements.

Nouvelle ponction ventriculaire le 22, suivie d'injection.

La malade sort de l'hôpital et présente pendant quelques jours un état satisfaisant en dépit d'une fièvre irrégulière avec rémission matinale.

Le 6 juin reprise de la raideur et des vomissements.

Le 9 nouvelle injection intraventriculaire.

Les 11, 12, 13, injection intrarachidiennes de 30 cc.

Les 14, 15, 16, 17 juin le sérum est injecté dans les veines (26, 28, 20, 40 cc.).

Le 18, dernière injection intraventriculaire. La malade

paraît d'abord soulagée. Mais onze heures après elle est prise de vomissements répétés. Apparition de plaques rouges sur la poitrine et les bras. Respiration précipitée et bruyante. Cyanose. Mort au bout d'une heure.

OBSERVATION XIII (ACUNA et CASAUBON).

Enfant de 31 mois atteint de méningite cérébro-spinale. Traitement commencé le onzième jour. Jusqu'au vingt-cinquième jour, sérothérapie intrarachidienne intensive sans amélioration clinique. A ce moment **injection intraveineuse de 20 cc.** suivie d'une autre **de 10 cc. le lendemain.** Aucun accident consécutif. Pas d'amélioration. Deux ponctions de Bérrel suivies d'injections de sérum. Décès au trentième jour.

Diagnostic de méningite cloisonnée établi cliniquement par l'exiguité du liquide ramené par la ponction lombaire et par l'aggravation des symptômes malgré une thérapeutique spécifique intensive.

A l'autopsie exsudats épais et concrets enveloppant tout le segment médullaire et rendant impossible la diffusion du sérum injecté par la voie lombaire : ventricules dilatés et pleins de pus : foyers purulent à la base.

Nous publions enfin la dernière observation particulièrement en raison de l'analyse détaillée de l'accident qui est relaté.

OBSERVATION XIV (SAINTON et BOUSQUET).

Résumé : Arthrite méningococcique de l'épaule à forme plastique ankylosante ; manifestations pulmonaires et méningite consécutives ; arthrite post-méningitique du genou ; conjonctivité et irido-choroïdite.

« La présence de cette dernière manifestation méningococcique, révélatrice d'un état septicémique se traduisant, d'autre part, par une hyperthermie légère, mais persistante, il nous parut indiqué de pratiquer **une injection intra-**

veineuse de sérum antiméningococique. Cette pratique nous paraissait d'autant plus inoffensive que le malade avait reçu, quatre jours auparavant, 10 cc. de sérum dans son articulation. Une injection intraveineuse de 5 cc. fut faite avec les précautions ordinaires dans une veine du pli du coude. A peine était-elle terminée que le malade accusait un malaise. Brusquement la face devient congestionnée et cyanotique, les lèvres blémissent, les mâchoires se contractent, la langue congestionnée et volumineuse s'applique contre le voile du palais : la respiration devient stertoreuse, se ralentit, puis s'arrête ; le pouls petit, misérable, est incomptable ; les extrémités sont froides et violacées, le reflexe cornéen aboli. Grâce aux tractions rythmées, à la respiration artificielle, aux injections d'éther, au bout d'une douzaine de minutes les phénomènes s'atténuent et le malade peut répondre par signes. Au bout de quarante-cinq minutes tout est rentré dans l'ordre.

Le soir, il y eut une légère ascension thermique et le lendemain toute trace de cette alerte avait complètement disparu.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LES FACTEURS DE RÉSISTANCE AU TRAITEMENT SÉRIQUE INTRARACHIDIEN JUSTIFIABLES DE LA SÉROTHÉRAPIE INTRA- VEINEUSE

L'étude des observations que nous venons de passer rapidement en revue nous a montré que les injections sériques intraveineuses ont été employées concurremment avec la sérothérapie intrarachidienne dans des circonstances assez diverses. Nous nous proposons, dans ce premier chapitre, d'exposer les raisons qui ont paru motiver cette conduite particulière de la sérothérapie, tant dans nos observations qu'au cours des divers essais de cette méthode, qui ont été tentés et dont les résultats ont été publiés.

Les faits qui ont été invoqués pour ou contre l'usage des injections sériques intraveineuses, dans le traitement de la méningite cérébro-spinale, peuvent être groupés sous deux chefs différents.

Les uns tiennent à la connaissance de l'infection sanguine à méningocoques et des manifestations sep-

ticémiques qui peuvent précéder, accompagner ou suivre la méningite et plus particulièrement des formes graves et rebelles.

Les autres sont en rapport avec la question de la perméabilité méningée et de la filtration du sérum du sac rachidien vers le sang et vice versa de celui-ci vers le sac rachidien.

Nous examinerons successivement ces deux groupes de faits, réservant pour un chapitre spécial l'étude des accidents, autre gros facteur dans l'appréciation de l'opportunité de l'emploi de la sérothérapie intraveineuse.

I. — Septicémie méningococcique et méningite cérébro-spinale. Rôle de la sérothérapie intraveineuse dans la lutte contre la septicémie.

La méningite cérébro-spinale peut être précédée, accompagnée ou suivie d'une infection sanguine à méningocoques. Ce fait, bien établi par la clinique et le laboratoire, n'a pas été sans modifier profondément les idées régnantes sur la pathogénie et l'évolution de la méningite. Dès lors, si l'on admet qu'une thérapeutique rationnelle doit, avant tout, s'inspirer des notions pathogéniques, on conçoit que certains auteurs aient songé à orienter la sérothérapie suivant les directives nouvelles ainsi fournies.

SEPTICÉMIE PRÉMÉNINGITIQUE ET SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE

C'est ainsi que l'existence fréquente, sinon constante d'une phase septicémique préméningitique a été

l'origine d'une conception particulière du traitement de la méningite cérébro-spinale par des injections sériques intraveineuses précoces et massives, associées ou non à la sérothérapie intrarachidienne. Cette méthode semble avoir été employée systématiquement et préconisée pour la première fois par le major Herrick, en 1918, lors de l'épidémie du camp Jackson.

L'idée de Herrick est la suivante : La méningite cérébro-spinale, longtemps considérée comme une maladie locale et primitive, due à la pullulation dans les espaces sous-arachnoidiens du méningocoque, parti du rhino-pharynx, doit être envisagée comme une localisation secondaire de la septicémie méningococcique, qui toujours la précède. Analogue en cela à la pneumonie, elle est le résultat d'une infection générale. Or, comme nous le verrons plus loin, Herrick estime que le diagnostic de cette septicémie préméningitique est possible dans un grand nombre de cas avant que l'atteinte méningée ne soit décelable. Dès lors, la sérothérapie intraveineuse précoce et massive lui paraît indiquée avant même les injections intrarachidiennes avec lesquelles il l'associe d'ailleurs plus tard, lorsque s'avère la méningite.

La relation de l'épidémie observée par Herrick est intéressante en raison du grand nombre de cas traités par la sérothérapie intraveineuse et des statistiques qui en ont enregistré les résultats. Aussi en reproduirons-nous les principaux détails d'après les articles parus, en 1918, dans le *Journal of American*

medical Association et les *Archives of internal medicine*. Mais, auparavant, notons que si la conception thérapeutique de Herrick semble nouvelle, les faits sur lesquels elle s'appuie et la notion pathogénique dont elle s'inspire sont bien connus.

Nombreuses, en effet, sont les observations publiées où une période plus ou moins longue de septicémie a précédé l'apparition d'une méningite. Tels sont les cas de Salomon, Rist et Paris, Martini et Rhode, Lenhartz, Jacobitz, Lemierre et May, D. Blanchier, etc... Il s'agit, la plupart du temps, d'un état fébrile, souvent intermittent comme dans les cas rapportés par Brette, accompagné de localisations infectieuses extraméningées, articulaires ou autres et de déterminations cutanées, purpuriques ou érythémateuses. Le syndrome, fièvre, purpura et arthralgie est le plus fréquent. Cette période préméningitique peut durer de quelques mois (quatre-vingt-quatre jours dans le cas de Rist et Paris) à quelques jours.

Dans un grand nombre de cas, le laboratoire identifie le méningocoque dans le sang, les organes et même les lésions cutanées (Netter et Salanier).

Conséquences pathogéniques. La théorie de l'origine sanguine de la méningite. — A la lumière de ces faits, la théorie classique de MM. Netter et Debré, de la propagation directe du méningocoque aux méninges à travers la lame criblée de l'ethmoïde et de la méningococcie secondaire à la méningite, a été fréquemment battue en brèche. Sans nier absolument la possibilité de cette voie locale de propaga-

tion, de nombreux auteurs admettent que le torrent circulatoire est la transition fréquente, sinon nécessaire entre l'infection rhino-pharyngée, point de pénétration du méningocoque et les localisations ultérieures méningées ou autres. Telle est, dès 1906, l'opinion de Follet et Sacquépée qui considèrent la méningite comme « une septicémie à voie d'accès indifférente... Une fois franchie la barrière périphérique, le méningocoque pénètre dans la circulation générale : il passe sa revue des organes et d'habitude se fixe sur celui qui lui convient le mieux, la méninge molle... Cette localisation méningée, pour être habituelle, n'est ni constante ni fatalement précoce... La septicémie domine la lésion anatomique, elle la précède, elle peut l'accompagner, elle peut lui survivre. » Cette conception est soutenue, en 1913, par Portret, dans sa thèse sur les méningococcémies et, plus tard, par M. Sainton, pour qui les étapes de l'infection sont les suivantes : 1° une étape d'adénoïdite postérieure ; 2° une étape d'infection sanguine ; 3° une étape méningée.

En somme, d'après cette hypothèse, la méningite est considérée d'une façon constante comme consécutive à une septicémie primitive. Celle-ci peut s'individualiser nettement plus ou moins longtemps avant la méningite : il s'agit alors d'une véritable méningococcie préméningitique. Elle peut dominer dans les formes foudroyantes au point qu'il est difficile, en l'occurrence, de faire la part du processus septicémique et de l'infection méningée. Elle peut s'atténuer, au contraire, et constituer simplement les

malaises généraux et vagues éprouvés par certains porteurs de germes restés indemnes en temps d'épidémie. Dans la moyenne des cas, on peut interpréter également comme des manifestations de l'invasion sanguine les prodromes observés par quelques malades qui s'observent et les signes brutaux du début, ceux-ci n'ayant, comme le fait remarquer D. Blanchier, rien de pathognomonique d'une atteinte méningée attendant souvent quatre à cinq jours avant de s'ébaucher.

On voit donc que ce qui fait l'originalité de la conception de Herrick ce n'est pas le point de vue pathogénique, mais la façon dont il en tient compte pour l'établissement d'une base pratique de diagnostic et de traitement.

Conséquence thérapeutique : la sérothérapie intraveineuse précoce. — La méthode de l'auteur américain est basée sur l'observation de 265 cas de méningite cérébro-spinale, traités à l'Hôpital du Camp Jackson (Caroline du Sud), de novembre 1917 à juin 1918. Il faut noter, pour la compréhension des statistiques, qu'à l'origine de l'épidémie l'opinion de Herrick, conforme aux données classiques, était que la méningite cérébro-spinale, maladie locale beaucoup plus que générale, est pleinement justiciable de la sérothérapie rachidienne. Progressivement, sa conviction s'est établie, puis affermie que la méningite avec laquelle il avait affaire était plutôt une septicémie à méningocoques avec localisation méningée secondaire. Tout l'effort clinique fut ainsi porté vers

l'étude des symptômes de cette septicémie préménigique afin de rendre possible un diagnostic très précoce. Dès lors, au lieu d'attaquer par la sérothérapie rachidienne un foyer métastatique dans les méninges, Herrick chercha à atteindre le méningocoque pendant sa phase d'infection sanguine, à l'aide d'injections sériques intraveineuses massives. L'usage de cette sérothérapie s'étendit également aux cas tardivement diagnostiqués, après louchissement du liquide céphalo-rachidien et apparition des signes méningés.

Notons, en passant, les conditions particulières d'admission des malades à l'Hôpital Jackson. Etaient dirigé sur cet hôpital tout militaire présentant quelques symptômes tels que : céphalée, vomissements, courbature, fièvre légère. Cette précocité d'examen, qui ne peut être réalisée d'une façon courante, diminue déjà la portée pratique de la thérapeutique de Herrick.

Quoi qu'il en soit, Herrick rapporte que 45 % des cas furent diagnostiqués avant que la localisation méningée fût décelable cliniquement. La durée de ce stade d'infection générale a varié durant l'épidémie observée entre plusieurs jours et quelques heures, la moyenne étant de quarante-huit heures. Dans un cas, les symptômes d'infection contrôlés par le résultat positif de l'hémoculture furent mis en évidence deux semaines avant l'éclosion de la méningite. Dans l'ensemble, l'hémoculture fut positive dans un tiers des cas ; grâce à une technique très minutieuse, Barber et Fleming obtinrent même un résultat positif dans douze des quinze derniers cas.

La technique de Herrick. — Le diagnostic précoce étant établi, l'essai est tenté de stériliser le sang par des doses massives de sérum intraveineux. Le patient est désensibilisé par une injection sous-cutanée de 1 cc. de sérum. Une heure plus tard, 80 à 150 cc. sont injectés dans les veines, les quinze premiers centicubes à la vitesse de 1 cc. par minute, le reste plus rapidement. Dans les cas graves, la dose est répétée toutes les huit ou douze heures ; dans les cas moyens, toutes les vingt-quatre heures. Le nombre moyen d'injections intraveineuses est de 4 1/2 ; la quantité moyenne de sérum injecté de 400 cc.

Si le liquide céphalo-rachidien est clair, il n'y a pas lieu, dit Herrick, d'intervenir du côté du système nerveux. Dès que la méningite se développe, par contre, il faut pratiquer la ponction lombaire environ 1 heure 1/2 après l'injection intraveineuse ; on retire suffisamment de liquide pour ramener la pression à la normale et rarement on injecte plus de 30 cc. de sérum dans le sac rachidien. Le nombre moyen des ponctions, dans les cas ainsi traités, est de sept ; celui des injections, de quatre.

A ce sujet, Herrick signale la haute importance d'un fort drainage de la cavité sous-arachnoïdienne par des ponctions lombaires abondantes. Ce drainage a pour effet de faire pénétrer une quantité considérable d'anticorps du sang où ils sont injectés, dans le sac rachidien, au niveau des plexus choroïdes rendus perméables par l'infection. C'est ainsi que par cette méthode de drainage et les injections intraveineuses, deux cas de méningite ont été guéris au cours

de l'épidémie, sans employer la sérothérapie rachidienne. Toutefois, Herrick est loin de préconiser l'abandon de cette dernière qu'il associe, comme nous venons de le voir, aux injections intraveineuses, dès qu'il y a des signes de localisation méningée.

Résultats de la méthode de Herrick. — Quels ont été les résultats de cette sérothérapie combinée ? Le but que doit se proposer la sérothérapie de la minigite cérébro-spinale est non seulement d'abaisser la mortalité, mais encore de diminuer le nombre et la gravité des complications et d'amoindrir la durée des symptômes.

Il semble bien qu'au cours de l'épidémie du Camp Jackson, ces indications ont été mieux remplies dans les cas traités par le procédé de Herrick que dans les cas soignés suivant la technique classique de la sérothérapie rachidienne.

Nous examinerons successivement les statistiques concernant : 1° la mortalité ; 2° la durée des différents symptômes, infection sanguinè, infection méningée, fièvre ; 3° les complications.

Action sur la mortalité. — Sur 265 cas, 137 furent traités par la méthode classique de sérothérapie intrarachidienne seule (classe A) ou associée à de très faibles apports intraveineux de sérum de 10 à 45 cc. (classe B), apports que Herrick juge sans influence.

128 cas furent traités par la méthode combinée de

sérothérapie intrarachidienne et d'injections intraveineuses massives (classe C).

Sur les 137 cas traités par l'ancienne méthode (classes A et B), il y eut 47 décès, soit une mortalité de 34,3 %.

Sur les 128 cas traités par la méthode de Herrick (classe C), il y eut 19 décès, soit une mortalité de 14,8 %.

La mortalité globale tombe donc de 34,3 % à 14,8 %. Mais l'analyse est poussée plus loin.

Les cas ont été divisés grossièrement en moyens et graves d'après l'intensité des symptômes, leur durée et l'apparition d'importantes complications.

Dans les cas moyens, les chiffres sont en faveur de la méthode classique :

Sur 67 cas moyens traités par la sérothérapie rachidienne seule, on note 1 décès, mortalité 1,4 %.

Sur 30 cas moyens traités par la sérothérapie combinée, on note 2 décès, mortalité 6,6 %.

Par contre, dans le traitement des cas graves, la sérothérapie combinée obtient les plus brillants résultats.

Sur 70 cas graves traités par la sérothérapie rachidienne seule, on note 46 décès, mortalité 65,7 %.

Sur 98 cas graves traités par la sérothérapie combinée, on note 14 décès, mortalité 17,3 %.

Les cas ont été également classés au point de vue du moment où le traitement a été commencé.

Sur les 265 cas observés, 105 furent identifiés avant l'apparition de la méningite. Parmi ceux-ci, 14 % des malades traités par l'une ou l'autre méthode moururent.

Sur les 160 autres cas dans lesquels le traitement, par n'importe quelle méthode, fut commencé après l'éclosion de la méningite, il y eut 30 % de décès.

Herrick fait ressortir l'importance de ces chiffres au point de vue de la nécessité de débiter le traitement pendant la phase préméningitique:

Dans un autre ordre d'idées, sur 76 cas reconnus tardivement et traités par l'ancienne méthode, 42,1 % moururent. Sur 84 patients du même type traités par la sérothérapie combinée, il y eut seulement 19 % de décès.

En résumé, en ce qui concerne la mortalité observée pendant l'épidémie du Camp Jackson, l'usage précoce de la sérothérapie intraveineuse pendant la phase septicémique préméningitique et son association ultérieure à la sérothérapie rachidienne semble avoir donné de meilleurs résultats que le traitement sérique intrarachidien classique. Les résultats sont plus satisfaisants dans les cas graves que dans les cas moyens; ils sont d'autant meilleurs que le traitement est commencé plus tôt, c'est-à-dire pendant la phase préméningitique. Mais même dans les cas tardivement traités, la mortalité paraît diminuer par l'usage de la sérothérapie combinée.

Action sur les symptômes. — L'action de la sérothérapie intraveineuse paraît également nette sur les divers symptômes.

Le sang est rapidement stérilisé. Dans tous les cas observés, l'hémoculture fut faite avant le début du traitement sérique et dans le tiers des cas le résul-

tat fut positif. La seconde culture pratiquée vingt-quatre heures plus tard, après une à trois injections sériques intraveineuses, a toujours été négative.

Au point de vue de la durée de la fièvre et de la présence du méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien, les chiffres moyens ont été les suivants :

1° Dans les cas traités par la sérothérapie rachidienne seule ou associée à une sérothérapie intraveineuse faible (moins de 50 cc.) :

Fièvre : 9 jours.

Présence du méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien : 5 jours $1/2$;

2° Dans les cas traités par la sérothérapie intraveineuse à hautes doses :

Fièvre : 7 jours, 3.

Infection méningée : 3 jours, 1.

Action sur les complications. — A ce sujet, nous reproduisons le tableau publié par Herrick. Ce tableau est fort significatif par lui-même :

Nature des complications	Classes A et B	Classe C
Panophtalmies.	7	4
Péricardites	8	3
Endocardites.	1	0
Pneumonies	12	8
Pleurésies	2	0
Péritonites.	2	0
Otites moyennes.	8	3
Arthrites (y compris les arthrites sériques)	7	9
Hydrocéphalies	2	2
Paralysies	3	4
Surdités	4	2
Gangrène des orteils.	0	1

LA SEPTICÉMIE AU COURS DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE ET LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE.

Nous venons de voir que la statistique de Herrick englobe un certain nombre de cas de méningite cérébro-spinale traités tardivement par la sérothérapie combinée. Notons tout de suite que ce traitement, tardif en ce qui concerne la septicémie pré-méningitique, est encore relativement précoce au point de vue de la pratique courante puisqu'il est institué dès que les signes cliniques permettent de diagnostiquer l'atteinte méningée. La littérature médicale signale peu d'expériences aussi vastes de sérothérapie intraveineuse de la méningite cérébro-spinale. Néanmoins d'autres auteurs ont songé à arguer de la septicémie accompagnant ou suivant la méningite pour préconiser l'introduction directe du sérum dans la circulation générale.

Fréquence de la septicémie au cours de la méningite. — A vrai dire il faut reconnaître que la septicémie n'est pas rare au début et au cours de la méningite. La méningite cérébro-spinale même la plus typique ne se présente pas en général comme une infection nettement localisée aux méninges. Elle peut s'accompagner de manifestations non douteuses d'infection générale méningococcique se traduisant par des localisations morbides en d'autres points de l'économie. Bien plus, alors même que ces localisations extraméningées n'existent pas, l'hémoculture permet assez souvent de déceler le méningocoque dans la circulation générale.

Dès 1898, M. Netter a signalé la présence du méningocoque dans le sang d'un certain nombre de méningitiques. Elser au cours d'une épidémie trouve 10 fois le méningocoque par l'hémoculture sur 41 cas observés. Les statistiques de culture du sang positives dans la méningite cérébro-spinale de Wat, Davis, Jacobitz, Follet et Sacquépée montrent une proportion de 33 %. (Portret). M. Dopfer, dans la plupart des cas, retrouve l'infection par voie sanguine et dans 45 observations, 38 fois la septicémie est présente. Raffaëlli dans 22 cas a eu 20 hémocultures positives en faisant couler directement le sang de la veine dans du liquide d'ascite (Brette). Il est probable que systématiquement et précocement employée l'hémoculture donnerait un résultat le plus souvent positif, la fragilité du germe et les difficultés de sa culture expliquant au surplus les recherches stériles.

Cliniquement, en ne tablant que sur les résultats nettement acquis et négligeant les cas de méningite où l'infection sanguine irrégulièrement constatée est pour le moins très fugace, il est deux formes dans lesquelles la septicémie acquiert une haute importance par sa constance et la gravité de ses symptômes. Ce sont d'une part les méningites foudroyantes et d'autre part les méningites aiguës ou suraiguës accompagnées d'un état général grave, d'éruptions purpuriques ou érythémateuses, d'arthralgies et de métastases. Il n'y a d'ailleurs entre les deux qu'une différence de gravité, la septicémie dans les premières, emportant le malade avant qu'aucune localisation même méningée n'ait eu le temps de se constituer.

L'hémoculture est toujours positive dans les formes foudroyantes (obs. III et IV). Elle l'est également chez les méningitiques présentant des pétéchies et des arthralgies lorsque la prise de sang est faite en pleine fièvre (Bloch et Hébert, obs. VI).

De là deux façons de concevoir l'association de la sérothérapie intraveineuse aux injections sériques intrarachidiennes classiques. Certains préconisent cette sérothérapie combinée dès le début de toute méningite, d'autres au contraire la réservent pour les cas graves et manifestement septicémiques.

Sérothérapie intraveineuse précoce systématique.—

L'emploi précoce et systématique de la sérothérapie combinée, intraveineuse et intrarachidienne a été préconisé particulièrement par MM. Bloch et Hébert dans deux articles parus en 1918, l'un dans les *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, l'autre dans la *Presse Médicale*. Les auteurs rapportent que cette thérapeutique est également conforme aux idées de M. Nicolle. Nous verrons plus loin à propos des gites paraméningés que l'infection sanguine n'est en l'occurrence qu'un des arguments invoqués; d'autres raisons s'y ajoutent. Quoi qu'il en soit MM. Bloch et Hébert conseillent de pratiquer dans tous les cas, en même temps que la première injection intrarachidienne, une injection intraveineuse de 40 cc. (20 cc. de sérum A + 20 cc. de sérum B). La conduite ultérieure est fonction de l'évolution des symptômes et des résultats de l'hémoculture. Si l'amélioration est nette et l'hémoculture négative les

injections intraveineuses sont remplacées le deuxième et le troisième jour par des injections intramusculaires et à partir du quatrième jour la sérothérapie rachidienne est seule continuée s'il y a lieu. Par contre tant que l'état reste grave et l'hémoculture positive la sérothérapie intraveineuse reste associée à l'intrarachidienne. Cette pratique est particulièrement nécessaire dans les formes accompagnée de purpura, d'arthralgies ou de localisations extraméningées. Nous avons dans l'observation I un exemple de cette sérothérapie combinée appliqué à un cas suraigu. Nous avons déjà noté la rapidité et l'efficacité de son action sur l'état général, la maladie méningée, l'infection sanguine et sur la redoutable complication oculaire, l'irido-cyclite.

Sérothérapie intraveineuse dans les formes septiciémiques. — Réservée aux cas de ce dernier type la sérothérapie combinée, intraveineuse et intrarachidienne groupe beaucoup plus de partisans. En Amérique Stone et Truitt, Camac et Bowman en ont fait assez largement usage; en France M. Netter en admet également l'emploi, mais avec de grandes réserves.

Stone et Truitt rapportent dans les *Archives of internal Medicine* qu'au cours d'une épidémie de cent quatre-vingt-onze cas de méningite cérébro-spinale, observée de septembre 1917 à juillet 1918 à l'hôpital du fort Riley, ils ont eu l'occasion d'appliquer à trente-deux cas la sérothérapie combinée.

Leur statistique est en vérité moins favorable à

cette méthode que celle de Herrick. Nous avons vu que Herrick semble avoir obtenu dans l'épidémie du camp Jakson un abaissement de la mortalité de 42,1 % à 19 % par association des injections sériques intraveineuses à la sérothérapie rachidienne, dans les cas de méningite traités après le diagnostic ferme de la localisation méningée.

La mortalité dans les cas de Stone et Truitt ainsi traités est de 28,1 % : sur 32 cas on note 9 décès. Trois des malades sont morts moins de 60 heures après leur admission. Dans un des cas mortels le malade reçut 730 cc. de sérum en 18 injections intraveineuses et 460 cc. en 20 injections intrarachidiennes. Dans deux autres cas mortels les malades reçurent respectivement 200 et 360 cc. dans les veines et 1080 et 1015 cc. dans le sac rachidien.

Les moyennes furent les suivantes :

Guérisons : 23 Décès : 9

Nombre d'injections intraveineuses.	5	5
Quantité de sérum intraveineux....	130 cc.	228 cc.
Nombre d'inject. intrarachidiennes.	13	15
Quantité de sérum intrarachidien.	329 cc.	397 cc.

La mortalité dans cette série de malades fut identique à celle qui fut fournie par les 159 autres cas traités par la sérothérapie intrarachidienne seule. Parmi ces derniers il y eut 46 décès, soit un pourcentage de 28,9.

On peut objecter, écrivent Stone et Truitt à ce sujet, que la quantité de sérum injecté dans les veines fut insuffisante. Mais il en fut fait autant qu'il parais-

sait opportun en raison de l'apparition de symptômes anaphylactiques. Au surplus, il est également rationnel de croire que les 32 cas traités par la sérothérapie combinée furent choisis parmi les plus graves. D'ailleurs l'épidémie observée par Stone et Truitt fut loin de présenter tous les caractères de celle que rapporte Herrick : tandis que dans cette dernière les pétéchies étaient très communes, elles ne se montrèrent au cours de l'épidémie du Fort Riley que dans 6 % des cas guéris et 14 % des cas mortels.

Cette dernière constatation amène Stone et Truitt à croire que si la conception de la méningite envisagée comme une localisation secondaire d'une infection primitivement générale semble vraie dans certains cas, elle est infiniment plus difficile à prouver dans beaucoup d'autres. De toutes façons d'ailleurs la septicémie leur paraît transitoire avec détermination méningée très précoce.

Leur conclusion thérapeutique est néanmoins ferme. La sérothérapie combinée, intraveineuse et intrarachidienne doit être mise en œuvre dans tous les cas de méningite cérébro-spinale présentant des pétéchies ou quelque signe évident d'infection sanguine.

Leur technique est alors la suivante :

Premier jour. Une injection intraveineuse de 60 à 80 cc. et deux injections intrarachidiennes de 30 à 40 cc. chacune, après un drainage de 45 à 55 cc. de liquide céphalo-rachidien.

Deuxième jour. Même traitement, mais l'injection intraveineuse est portée de 80 à 100 cc.

Troisième jour. Continuer s'il est nécessaire.

Du cinquième au huitième jour. Une injection intrarachidienne quotidienne, le sérothérapie intraveineuse étant interrompue.

Neuvième et dixième jour. Toute sérothérapie est suspendue, mais il est encore fait un drainage spinal quotidien.

Notons que les deux observations de Stone et Truitt reproduites dans notre thèse (obs. III et IV) montrent qu'appliquée à deux cas de méningite foudroyante cette sérothérapie combinée n'a pas empêché la mort de survenir dans les 24 heures. Dans les deux cas cependant le traitement fut précoce et intense, l'un des malades ayant reçu une injection intrarachidienne de 40 cc. et une intraveineuse de 60, l'autre deux injections intrarachidiennes, soit 80 cc., et trois injections intraveineuses, soit 140 cc. (au total 220 cc. de sérum) en 18 heures.

Ce sont également les signes marqués de toxémie qui, pour Camac et Bowman, semblent indiquer l'association des injections sériques intraveineuses à la sérothérapie rachidienne. Camac et Bowman ont observé dix cas de méningite cérébro-spinale à l'hôpital du Camp Mac Pherson, d'octobre 1917 à mai 1918. Sur ces dix cas, trois dont nous rapportons les observations publiés dans les *Archives of internal medicine* (obs. II, X, XI) ont été traités par la sérothérapie combinée. Dans chacun de ces cas la gravité de l'état général, température très élevée, délire, agitation ou coma, ont motivé cette conduite du traitement sérique. Instituées dès le début de l'affec-

tion dans l'observation II et dans un autre cas, les injections intraveineuses n'ont été employées ailleurs qu'après une première période variant de huit à onze jours de sérothérapie intrarachidienne exclusive, sans amélioration clinique appréciable.

Il semble difficile de trouver dans l'expérience de Camac et Bowman une formule bien nette de l'emploi de la sérothérapie intraveineuse. La sérothérapie rachidienne étant normalement pratiquée, il a été fait en outre :

1 ^{er} cas (obs. II),	une injection intraveineuse le 1 ^{er} jour (60 cc.) et le 4 ^e jour (55 cc.)
2 ^e cas —	— le 2 ^e jour (50 cc.)
3 ^e cas (obs. X)	— le 8 ^e jour (50 cc.)
4 ^e cas (obs. XI)	— les 11 ^e (50 cc.), 17 ^e (40 cc.), 18 ^e (50 cc.), 19 ^e (50 cc.), 20 ^e (45 cc.), 21 ^e jour (60 cc.)

Néanmoins la conclusion de Camac et Bowman est qu'il faut injecter 50 à 60 cc. de sérum toutes les vingt-quatre heures aux malades arrivant avec des signes marqués de toxémie et à ceux dont l'état ne s'améliore pas par les injections intrarachidiennes.

En France, M. Netter a également admis mais avec de grandes réserves l'emploi de la sérothérapie intraveineuse dans certaines formes de méningites septicémiques. Dans un article de la *Revue de Médecine* paru en 1916, où il signale la recrudescence et la gravité des formes purpuriques au cours de ces dernières années, M. Netter montre la nécessité dans ces cas d'un traitement sérique précoce et intense. Il pense que la plupart de ces méningites peuvent être guéries par la seule sérothérapie intra-

rachidienne : les injections intraveineuses beaucoup plus puissantes, mais aussi beaucoup plus dangereuses ne lui paraissent pas indispensables dans tous les cas.

A l'appui de cette affirmation on peut citer le cas rapporté dans *Paris-Médical* d'une fillette de trois ans, entrée le huitième jour de la maladie, présentant un purpura, généralisé, une iridocyclite et des arthrites suppurées. La ponction lombaire rapporte un liquide normal. L'enfant reçoit, le jour de l'entrée, 25 cc. de sérum bivalent dans le canal rachidien et 5 cc. dans chacun des deux genoux. Le lendemain, on injecte 20 cc. dans le canal rachidien et 15 cc. dans les muscles de la fesse. La température est normale le onzième jour, les genoux ont repris les caractères normaux, les arthrites des autres articulations rétrocedent sans intervention. Seule l'iridocyclite laisse après elle une atrophie de la choroïde.

Néanmoins, M. Netter admet qu'on ait recours en semblable occurrence aux injections sériques intraveineuses après échec d'un premier essai aussi large que possible de la sérothérapie rachidienne.

Localisations extraméningées et sérothérapie intraveineuse. — Si la sérothérapie combinée a été mise en œuvre dans les formes septicémiques diffuses, ainsi que nous venons de le voir, elle semble plus rarement avoir été dirigée contre les localisations extraméningées survenant au cours de la méningite. L'observation XIV de M. Sainton est cependant un exemple de cette dernière application.

Il faut reconnaître que si le sérothérapie intrarachidienne peut venir à bout à elle seule de ces foyers infectieux métastatiques, il n'en est cependant pas toujours ainsi. Depuis l'emploi précoce et systématique de la sérothérapie intrarachidienne les statistiques témoignent bien d'une diminution du nombre et de la gravité des complications méningococciques, mais celles-ci n'ont pas disparu et laissent encore souvent d'irréremédiables séquelles.

Dans certains cas la guérison de ces foyers peut être simplement plus lente et plus tardive que celle de la maladie méningée. C'est ainsi que MM. Weill et Gardère (*Lyon Médical*, 1911) citent le cas d'un enfant de cinq ans et demi atteint de méningite cérébro-spinale et ayant présenté dès le début de la maladie, avant toute sérothérapie, des localisations articulaires. La méningite guérit rapidement sous l'influence de la sérothérapie rachidienne, mais les accidents articulaires ont résisté plus longtemps que les symptômes nerveux. Tandis que ces derniers ont disparu au bout de dix jours, les douleurs et le gonflement des jointures avaient encore peu changé au bout de vingt jours, et il a fallu un mois pour les voir disparaître complètement.

Dans d'autres cas, en particulier dans les localisation oculaires (irido-cyclites, panophtalmies) la sérothérapie intrarachidienne est impuissante à enrayer suffisamment à temps le processus infectieux et à empêcher par suite la perte de l'organe.

Ces considérations ont amené différents auteurs à pratiquer la sérothérapie locale. On a fait des

injections sériques, intraarticulaires, intraoculaires, intrapleurales et obtenu ainsi de bons résultats. Mais, à de rares exceptions près, la sérothérapie intraveineuse; capable cependant d'apporter en tous les points de l'organisme une quantité notable de sérum n'a pas été employée comme moyen curatif. Tout au plus a-t-elle paru être le traitement d'urgence de certaines localisations extraméningées graves telles que l'irido-cyclite, la panophtalmie et l'endocardite.

Sérothérapie intraveineuse et localisations paraméningées.— Certaines localisations paraméningées, auxquelles MM. Bloch et Hébert ont fait jouer un grand rôle dans l'évolution de la méningite, paraissent cependant devoir bénéficier grandement de la sérothérapie intraveineuse.

MM. Bloch et Hébert croient que le méningocoque peut occuper en dehors des méninges, mais à leur contact et sans communication avec les espaces sous-arachnoïdiens, une situation juxtaméningée qui le met à l'abri du sérum introduit dans le sac rachidien. L'existence de tels foyers paraméningés serait une des grandes causes de résistance au traitement sérique intrarachidien classique. En particulier, la persistance du méningocoque en ces points non atteints directement par la sérothérapie rachidienne éclairerait la pathogénie des rechutes et des manifestations septicémiques intermittentes.

On voit toute l'importance que peut prendre cette notion dans la conduite du traitement sérique, aussi nous y arrêterons-nous quelque peu.

L'hypothèse de MM. Bloch et Hébert repose sur deux séries d'observations, les unes de méningococcies sans méningite ou très tardivement suivies d'une localisation méningée, les autres de méningites septicémiques.

Au cours des premières, l'étude du liquide céphalo-rachidien en dehors de tout signe clinique de méningite montre que ce liquide est toujours stérile, mais qu'il présente constamment de l'hyperalbuminose et une réaction polynucléaire légère. Si ces constatations éliminent l'hypothèse de MM. Bonnel et Joltrain, que les septicémies à méningocoques s'accompagnent de méningite latente, elles n'en comptent pas moins un enseignement important. Pendant les états septicémiques sans méningite le méningocoque doit posséder un gîte au contact des méninges qu'il irrite, comme le prouve la réaction albumino-cytologique, sans toutefois les infecter, comme en témoignent la stérilité et la limpidité. La nécessité de tels ports d'attache des germes ressort d'ailleurs du caractère essentiel de ces septicémies : l'alternance d'accès fébriles avec infection sanguine et d'apyrexie avec stérilité. Il faut que le méningocoque possède des places d'armes d'où il puisse de façon intermittente et brusque envahir la circulation générale. Dans les septicémies sans méningite ces localisations ne sont pas en communication avec les espaces sous-arachnoïdiens, mais à leur contact, les altérations du liquide céphalo-rachidien jointes à sa stérilité le prouvent.

De tels foyers paraméningés existeraient également

dans certaines méningites septicémiques. Traitées par la sérothérapie rachidienne ces méningites semblent d'abord guérir : le liquide céphalo-rachidien redevient stérile et limpide et l'hémoculture négative. Mais, détruits dans les méninges, les méningocoques conservent leur vitalité dans les gîtes microbiens inaccessibles au sérum rachidien. Dès lors deux éventualités s'observent et s'expliquent : c'est d'une part la réinfection sanguine avec symptômes cliniques de septicémie, accès fébriles intermittents venant troubler le décours de l'affection et, d'autre part, le réensemencement brusque des méninges avec réapparition des symptômes méningés et méningo-réchute précoce.

Or « quel est l'emplacement de ces gîtes microbiens à la fois méningés et paraméningés ? Il n'est pas possible de le dire exactement. Les examens macroscopiques et microscopiques de cérébro-spinales montrent l'observation complète de lésions de la substance nerveuse. Les lésions sont en dehors de la pie-mère. En dedans de la pie-mère on voit pourtant une infiltration des graines périvasculaires de la corticalité. Sans doute est-ce dans ces graines ou dans les tissus cellulo-vasculaires des toiles et plexus choroïdes, au contact du liquide ventriculo-sous-arachnoïdien et sans s'y ouvrir directement qu'il faut placer la localisation infectieuse ».

On voit que, si cette hypothèse des gîtes paraméningés est juste, « non seulement les injections intrarachidiennes seront inefficaces à partir d'un certain moment, mais encore celles tentées par les voies

d'exception (ponction sphéno-orbitaire ou trépano-ponction) n'auront pas plus de succès. La seule chance de les atteindre sera alors d'introduire le sérum dans les tissus où sont situés ces gîtes microbiens ; pour cela il faut l'injecter dans la circulation générale ». (Bloch et Hébert.)

Nous reproduisons les observations de méningites septicémiques de MM. Bloch et Hébert qui ont été publiées dans la *Presse Médicale* et ont servi, entre autres, à étayer leur conviction. De fait, avec les observations VI et VII nous assistons, au cours de deux méningites avec méningococcémie à la sédation de la maladie méningée — liquide céphalo-rachidien redevenu eau de roche et stérile — et à la disparition de la septicémie : hémoculture négative, sous l'influence de la sérothérapie combinée intrarachidienne et veineuse. Mais dans les deux cas cette dernière est, d'après les auteurs, tardive et insuffisante. La septicémie réapparaît révélée bactériologiquement par l'hémoculture et cliniquement par des accès fébriles. Secondairement les méninges se réinfectent. L'hypothèse de la persistance d'un foyer infectieux paraméningé à l'abri des injections intrarachidiennes et insuffisamment atteint par le sérum en circulation générale est une explication possible de ces faits. La guérison définitive est d'ailleurs assurée dans l'observation VI par la reprise de la sérothérapie rachidienne difficilement supportée, associée à des injections sériques intraveineuses à fortes doses et bien tolérées. Au surplus la contre-épreuve de l'efficacité de la sérothérapie combinée, instituée dès le début d'une

méningite avec méningococcémie et à hautes doses nous est fournie par l'observation I.

Aussi les conclusions de MM. Bloch et Hébert sont-elles les suivantes. Toute méningite cérébro-spinale — que les signes méningococciques soient apparents ou non — doit être précocement traitée autant par voie rachidienne que par voie de circulation générale. C'est la seule façon d'atteindre les gîtes infectieux extra et paraméningés et d'éviter les méningococcies tenaces génératrices des méningo-rechutes. Nous ne reviendrons pas sur la technique de ces auteurs. Nous l'avons décrite au début de ce chapitre en signalant qu'entre autres arguments MM. Bloch et Hébert voyaient dans la septicémie fréquente au début de la méningite et constante en tant que transition nécessaire entre l'infection nasopharyngée et la localisation méningée, une indication à l'emploi précoce de la sérothérapie combinée.

Il va sans dire qu'une première atteinte méningée ayant été jugulée (liquide céphalo-rachidien clair et stérile, hémoculture négative) l'apparition de symptômes méningés indiquant une rechute, à distinguer d'ailleurs de la méningite sérique ou l'apparition d'accès fébriles avec signes de méningococcie (hémoculture positive, purpura) sont autant d'indications formelles d'une reprise de la sérothérapie intraveineuse, associée dans le premier cas aux injections intrarachidiennes.

La même pathogénie et le même traitement seraient également justifiés pour les rechutes méningées tardives survenant un mois et plus après une première atteinte.

Notons pour terminer deux faits qui semblent bien corroborer l'hypothèse de MM. Bloch et Hébert.

C'est d'abord la remarque de M. Netter dans un article récent où il signale comme une des causes probables des rechutes tardives la persistance du méningococque « en un point circonscrit des méninges de l'encéphale et même des autres organes ». M. Netter fait remarquer à ce propos que si ces rechutes étaient déjà rares avant l'emploi du sérum, elles n'ont cependant pas été très sensiblement diminuées par l'usage de la sérothérapie rachidienne. « Nous avons lieu de penser, ajoute M. Netter, que l'introduction du sérum dans les veines ou même dans les masses musculaires peut avoir en pareil cas une plus grande efficacité. »

Le deuxième fait, c'est que la sérothérapie rachidienne semble parfois mordre moins bien sur la rechute que sur l'atteinte méningée initiale. L'observation XI de Camac et Bowman nous en fournit un exemple assez net.

II. — Perméabilité méningée et sérothérapie intraveineuse.

Nous venons de voir avec la septicémie méningococcique et ses diverses manifestations les principaux arguments qui ont été invoqués en faveur de la sérothérapie intra-veineuse de la méningite cérébro-spinale. Un second facteur, très important dans ses rapports avec l'emploi de ce traitement sérique, nous reste maintenant à envisager. Ce facteur c'est la per-

méabilité et ses deux faces : d'une part, la filtration dans le sang du sérum introduit dans le sac rachidien et d'autre part la filtration dans les méninges du sérum injecté dans le sang.

Il est bien établi qu'au cours de la méningite cérébro-spinale le sérum antiméningococcique injecté par la voie rachidienne filtre rapidement dans le sang. On conçoit que cette filtration ait été fréquemment opposée à l'usage de la sérothérapie intraveineuse jugée dès lors inutile sinon dangereuse. Nous examinerons donc en premier lieu la réalité de ce fait.

La question réciproque du passage du sérum au sang dans le sac méningé, retiendra ensuite notre attention, ce passage ayant été invoqué pour préconiser la sérothérapie intraveineuse dans certains cas de méningites cloisonnées ou ventriculaires.

LA PERMÉABILITÉ MÉNINGÉE DE DEDANS EN DEHORS ET LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE.

Que la septicémie, que les localisations extra ou para-méningées tirent quelque avantage de la sérothérapie intraveineuse, cela ne revient pas à dénier au sérum introduit dans le sac rachidien du méningitique toute action dans la circulation générale.

Bien au contraire, les recherches de Debré ont nettement établi la réalité du passage du sérum de dedans en dehors au travers des méninges infectées.

M. Debré, pour déceler la présence dans le sang du sérum injecté par la voie rachidienne utilise la réaction de précipitation d'un sérum de lapin anti-cheval vis-à-vis du sérum de cheval. Il constate ainsi

dans cinq cas de méningites cérébro-spinales que le sang prélevé dix minutes après une injection intrarachidienne de sérum équin donne une réaction positive avec précipitation rapide et nette. Dans d'autres cas cette réaction positive n'apparaît que plus tardivement mais elle est toujours évidente au bout de trois ou quatre heures.

La cavité arachnoïdo-pié-miérienne se débarrasse donc des albumines étrangères en les laissant pénétrer dans la circulation générale. « Il ne faut pas croire, ajoute en outre M. Debré, qu'il n'en passe que des quantités peu appréciables. Si, en effet, la réaction de précipitation recherchée au bout de vingt minutes est souvent faible, au bout d'une demi-heure ou de trois quarts d'heure elle est très forte : au bout de quelques heures on obtient une réaction massive. Le sérum de cheval s'élimine donc de la cavité rachidienne avec une très grande rapidité, ceci est d'autant plus vrai que vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'injection intrarachidienne la réaction restée très forte dans le sang est souvent faible dans le liquide céphalo-rachidien ».

A l'appui de ces résultats expérimentaux on peut encore citer les observations de Hohne sur la diminution rapide de l'albumine du liquide céphalo-rachidien malgré l'introduction quotidienne de grandes quantités de sérum antiméningococcique riche en albumines.

La résorption en masse du sérum antiméningococcique et de ses vertus curatrices paraît donc être la règle bien qu'en réalité il ne s'agisse dans tous ces

faits que du passage des albumines, simple témoin en quelque sorte de la filtration des propriétés bactéricides et immunisantes.

On conçoit à la lumière de ces faits que la sérothérapie rachidienne reste la base du traitement de toutes les modalités de la méningite cérébro-spinale et soit jugée suffisamment active dans la plupart des cas par la majorité des auteurs. A l'extension des besoins sériques du méningitique, tenant à la diffusion de l'infection en dehors des limites méningées, peuvent répondre des injections intrarachidiennes plus intenses, faisant pénétrer une plus grande quantité de sérum dans le sang. Cependant il n'en est pas moins vrai que si la sérothérapie rachidienne a paru bénéficier à différentes reprises de son association à la sérothérapie intraveineuses c'est que celle-ci répond à quelque insuffisance de celle-là.

L'urgence de faire pénétrer immédiatement dans le sang une quantité massive de sérum a été invoquée en faveur de la sérothérapie intraveineuse dans les formes foudroyantes et suraigües de la méningite. Le succès, toujours très précaire du reste est une question d'heures: la septicémie peut emporter le malade très rapidement, parfois en moins d'une journée. La traversée méningée, malgré sa rapidité, est alors un retard à l'arrivée du sérum dans la circulation générale, auquel peut pallier dans une certaine mesure l'association des injections sériques intraveineuses.

D'autres facteurs peuvent également intervenir; le problème de la filtration méningée ne manque pas d'in-

connuës. A vrai dire il n'est pas absolument évident que le passage du sérum à travers les méninges ne modifie pas ses qualités. Mais, bien plus, certains faits tendent à montrer que les capacités d'absorption du sac rachidien peuvent être limitées soit que celui-ci se refuse à admettre toute injection sérique, soit que l'inflammation prolongée y crée des conditions défavorables à la filtration du sérum vers le sang.

Il est bien établi qu'au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale, la séreuse méningée peut, à un moment donné, se montrer intolérante à l'égard de la sérothérapie rachidienne. Ce fait décrit sous le nom d'intolérance méningée ou de méningite sérique a été signalé par Sicard et Salin, Hutinel et Darré, Netter et Debré, Ramond et de la Graudière. L'intolérance méningée, heureusement rare, survient en général après cinq ou six injections rachidiennes bien supportées et résorbées. Cliniquement on constate un ensemble de symptômes qui simulent à s'y méprendre une rechute méningée. Cependant, si, trompé par ces signes, on reprend la sérothérapie rachidienne, le tableau s'aggrave et les conséquences de cette erreur peuvent même être fatales. Nous verrons au chapitre des indications cliniques comment l'observation attentive des phénomènes consécutifs à la dernière injection et l'examen du liquide céphalo-rachidien permettent de dépister la nature réelle de cette recrudescence.

Quoi qu'il en soit, de par cette intolérance parfois précoce, on est exposé à voir se limiter les possibilités

d'absorption de la séreuse. Il peut même arriver selon MM. Bloch et Hebert « qu'elle survienne avant la stérilisation complète du sac méningé et de tout l'organisme. Le problème est alors tragique puisque la séreuse refuse toute nouvelle dose de sérum et qu'elle contient encore des germes en activité. Cette éventualité est une des causes qui motivent la stérilisation d'urgence de l'organisme par le sérum à l'arrivée des malades, non seulement par la voie rachidienne, mais encore par la circulation générale ». Au surplus ces mêmes auteurs estiment que l'intolérance méningée ayant apparut, les injections sériques intra-veineuses ou intramusculaires doivent être continuées si l'on croit à la persistance de l'infection générale (hémoculture positive, purpura, épurations périarticulaires).

A côté de ce refus catégorique de la séreuse on a mentionné des cas où l'absorption du sérum par le sang sans être aussi nettement limitée pourrait néanmoins ne pas être si rapide ni complète que dans les expériences de MM. Netter et Debré.

Acuna et Casaubon signalent en particulier dans les formes graves et cloisonnées, la difficulté de la diffusion du sérum au travers des exsudats épais et concrets tapissant les méninges. Ce fait ne serait pas sans analogie avec ce que ces auteurs ont constaté dans la pleurésie purulente du nourrisson au sujet de la non-absorption fréquente du bleu de méthylène par la plèvre encroûtée d'exsudats.

Remarquons également avec M. Dopfer que dans certains cas anciens les altérations de la plèvre sont

très marquées « sur toute leur étendue ou même partiellement les méninges sont recouvertes d'un exsudat fibrino-purulent, dense, organisé en partie, formant un véritable magma que le sérum ne peut atteindre qu'à la surface en laissant intacts les méningocoques qui fourmillent dans l'épaisseur. Ces lésions présentent leur maximum à la base où souvent tout le mésocéphale, bulbe et protubérance, est compris dans une véritable gangue englobant les paires crâniennes à leur émergence et où le sérum est incapable d'agir ». Que dans de telles conditions la filtration du sérum à travers les méninges dans la circulation générale soit quelque peu diminuée, il est tout au moins permis de le supposer.

Dès lors, il semble possible de concilier l'emploi des injections sériques intraveineuses avec la règle généralement admise de la filtration dans le sang du sérum introduit par la voie rachidienne.

Le sérum, pour agir efficacement, doit être mis en contact avec les lésions anatomiques et l'agent pathogène ; son action est proportionnelle à la dose employée. L'infection sauguine, les localisations extra ou paraméningées sont autant de facteurs de résistance au traitement sérique intrarachidien parce que celui-ci ne peut directement les atteindre. Seul, le sérum en circulation générale peut lutter contre ces éléments.

Ce passage du sérum dans la circulation générale est assuré dans une large mesure par les injections rachidiennes. Mais dans les formes foudroyantes ou suraiguës ce passage n'est peut-être pas assez rapide

pour enrayer les progrès de la septicémie. D'autre part, si les injections ne peuvent être, sans inconvénient, indéfiniment prolongées et augmentées (méningite sérique), nous ignorons, en outre, dans la plupart des cas, et la grandeur des besoins sériques extraméningés et le degré de filtration qui règle le passage dans le sang du sérum non neutralisé dans les espaces sous-arachnoïdiens.

LA PERMÉABILITÉ MÉNINGÉE DE DEHORS EN DEDANS
ET LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE.

Si le passage rapide dans le sang du sérum injecté dans le sac rachidien a pu faire mettre en doute l'utilité de la sérothérapie intraveineuse, réciproquement on a voulu utiliser la faible perméabilité des méninges aux éléments introduits dans le sang pour lutter contre l'infection méningée.

Un premier point est à établir : le sérum injecté dans les veines pénètre-t-il dans les espaces sous-arachnoïdiens du méningitique ? La perméabilité des méninges au sérum de dehors en dedans a été surtout étudiée cliniquement et expérimentalement après des injections sériques sous-cutanées.

On sait que les premiers essais de sérothérapie de la méningite cérébro-spinale ont été tentés par la voie sous-cutanée. L'échec de cette méthode la fit abandonner rapidement et permet de supposer qu'au cours des méningites ainsi traitées le sérum n'arrive pas dans la cavité rachidienne, ou n'y arrive qu'à doses infimes.

Les expériences de MM. Lemaire et Debré vin-

rent confirmer en partie cette manière de voir. Ces expériences montrent que si l'on injecte sous la peau d'un animal un sérum antitoxique hétérogène (en l'occurrence, du sérum antitétanique), le liquide céphalo-rachidien de cet animal ne contient que des traces infinitésimales de l'albumine injectée ; quant aux propriétés préventives et curatrices du sérum, le liquide céphalo-rachidien les acquiert, mais ces propriétés sont faibles, environ mille fois moins fortes que celles du sang de l'animal injecté.

Il faut remarquer à ce sujet que la voie sous-cutanée est sans doute à ce sujet infiniment moins active que la voie veineuse. L'absorption des sérums introduits sous la peau est très lente. Henderson Smith fait à l'individu sain une injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique et mesure à intervalles rapprochés la teneur du sang en antitoxines. Cette teneur, le lendemain de l'injection, représente seulement le $\frac{1}{5}$ du taux maximum qui ne sera atteint qu'à la soixante-huitième heure.

Cette lenteur d'absorption peut expliquer en partie et l'inefficacité du sérum antiméningococcique introduit sous la peau et la faible teneur en sérum du liquide céphalo-rachidien dans les expériences de Lemaire et Debré.

Quoi qu'il en soit Herrick croit que le sérum injecté dans les veines passe en quantité très appréciable dans le sac rachidien, particulièrement au niveau des plexus choroïdes rendus perméables par l'infection. Et il en voit une preuve dans la rapidité de la disparition des méningocoques du liquide céphalo-

rachidien au cours des cas traités par la sérothérapie combinée et dans la diminution du nombre des injections rachidiennes nécessaires.

Les expériences toutes récentes d'Amoss et Ebersson dont nous trouvons, ~~notre~~ thèse achevée, la relation dans l'analyse d'un article du *Journal of experimental Medicine*, semblent bien confirmer cette manière de voir.

Amoss et Ebersson ont d'abord cherché à savoir si les anticorps injectés directement dans le sang pouvaient passer dans le liquide céphalo-rachidien. Chez des singes qui avaient reçu du sérum antiméningococcique par voie veineuse, ils ne purent déceler des agglutinines pour le méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien, mais il suffit d'injecter dans ce liquide une solution isotonique de chlorure de sodium, du sérum normal de cheval ou une culture vivante de méningocoques pour permettre aux agglutinines de passer du sang dans le liquide céphalo-rachidien, après injection veineuse de sérum. Le taux des agglutinines qui passent ainsi est proportionnel à l'intensité de l'inflammation méningée créée.

Amoss et Ebersson, au moyen de l'agglutination, ont ensuite comparé le taux d'élimination des anticorps du sang et du liquide céphalo-rachidien chez des singes qui avaient reçu l'antisérum par voie rachidienne, par voie veineuse ou par les deux voies à la fois.

Après injection intrarachidienne, les agglutinines sont déjà très diminuées au bout de huit heures et

pratiquement disparues en douze heures. Elles apparaissent dans le sang dès la quatrième heure et y diminuent rapidement.

Après injection intraveineuse, s'il y a inflammation méningée, les agglutinines apparaissent en quantité minime dans le liquide cérébro-spinal au bout de douze heures et augmentent jusqu'à la vingt-cinquième heure. Plus de la moitié des agglutinines ont disparu du sang en huit heures ; elles subsistent en petite quantité au bout de vingt-cinq heures.

Après injection sérique combinée, le taux des agglutinines demeure plus élevé et il persiste plus longtemps qu'avec les méthodes précédentes dans le liquide cérébro-spinal ; la courbe ne descend qu'au bout de douze heures et les agglutinines sont encore décelables à la vingt-cinquième heure. Dans le sang, elles subsistent sans subir aucune diminution jusqu'à la vingt-cinquième heure, puis elles diminuent rapidement.

Si le petit nombre des expériences ne suffit pas à affirmer de façon absolue la supériorité de ce dernier mode d'administration du sérum, il est néanmoins fort intéressant de constater l'analogie des résultats expérimentaux ainsi obtenus avec les conclusions des auteurs qui ont employé la sérothérapie combinée, et plus particulièrement avec les statistiques de Herrick.

Au point de vue plus restreint de la réalité de la perméabilité méningée, on conçoit dès lors que certains auteurs aient préconisé l'emploi adjuvant de la sérothérapie intraveineuse dans les méningites cloisonnées et les méningo-ventriculites.

On sait que les méningites cloisonnées sont caractérisées anatomiquement par l'exagération, sous l'influence de l'infection prolongée, des tractus qui sillonnent les espaces et les lacs sous-arachnoïdiens. Il en résulte la formation de véritables poches kystiques plus ou moins étendues, pouvant devenir indépendantes les unes des autres, contenant les unes un liquide clair, les autres un liquide trouble, montrant ainsi que toute communication est interrompue entre deux poches voisines. D'où l'impossibilité pour le sérum injecté par la voie lombaire d'atteindre toutes ces poches.

Dé même les méningo-ventriculites, pyocéphalies de l'adulte, hydrocéphalies du nourrisson, résultent de ce fait que les ventricules latéraux gagnés par l'infection se sont isolés des espaces sous-arachnoïdiens. Il est clair également que, dans ces conditions, le sérum injecté par la voie rachidienne ne produit aucun effet sur les lésions ventriculaires avec lesquelles il ne peut prendre contact.

On comprend la gravité, la plupart du temps mortelle, de ces formes, leur résistance au traitement sérique intrarachidien classique et tous les efforts tentés en vue d'amener le sérum directement dans les enkystements infectieux : ponction ventriculaire de Cushing et Slaven, trépano-ponction, ponction orbito-sphénoïdale de Bériel, ponction vertébrale de Cantas. Ces voies exceptionnelles constituent évidemment le traitement de choix. Néanmoins, si des résultats encourageants ont été ainsi obtenus, les statistiques ne sont pas encore très brillantes. La

nécessité d'intervenir très tôt, de répéter les interventions et surtout l'impossibilité fréquente d'atteindre tous les foyers rendent ces moyens précaires.

C'est pourquoi la sérothérapie intraveineuse capable d'amener une certaine quantité de sérum aux ventricules et aux cavités sous-arachnoïdiennes a semblé pouvoir trouver, à plusieurs reprises, un emploi exceptionnel dans ces formes de méningites. Telle est du moins l'opinion de M. Netter, à propos de l'observation XII. Tel est également l'avis de MM. Acuna et Casaubon, exprimé dans un article récent sur « les formes cloisonnées et ventriculaires à cavité close de méningites cérébro-spinales ». Remarquons que ni dans l'observation de M. Netter, ni dans celle de MM. Acuna et Casaubon (obs. XIII) les injections intraveineuses, tardivement employées, n'ont modifié l'évolution fatale du processus, pas plus d'ailleurs que les injections locales.

Par contre, Stone et Truitt rapportent dans leur statistique un cas de blockage spinal ou ventriculaire dans lequel il était impossible de pratiquer la sérothérapie rachidienne et qui fut guéri par trois injections intraveineuses (60 cc. en tout).

Signalons également la méthode originale avec laquelle Herrick préconise, en pareille occurrence, l'association de la sérothérapie intraveineuse. Il s'agit du procédé de Cobb. « Cobb, dit Herrick, a inventé une méthode pour rétablir l'écoulement du liquide céphalo-rachidien dans les cas où il est impossible d'obtenir plus de quelques gouttes d'un liquide épais, chez les malades commençant à pré-

senter les signes d'un blockage des foramina. Le chloroforme est donné pour relâcher le spasme des muscles de la nuque. La ponction lombaire est ensuite pratiquée et la tête est manipulée avec l'idée de rompre les adhérences qui ont pu se former autour du foramen magnum et du plancher du quatrième ventricule. L'étude nécropsique a montré qu'il est possible d'obtenir ainsi une mobilité appréciable de cette région. La méthode est souvent efficace pour ramener l'écoulement. » Herrick dit avoir obtenu ainsi, dans un cas, une véritable résurrection. L'emploi de cette méthode, avec les injections sériques intraveineuses, lui aurait donné les meilleurs résultats.

Notons enfin, pour terminer, que d'après MM. Bloch et Hébert, il serait plus facile de prévenir les formes cloisonnées que de les traiter : les cloisonnements ne se produiraient pas si les injections sériques rachidiennes et en circulation générale étaient faites précocement et à hautes doses.

CHAPITRE II

INDICATIONS CLINIQUES DE LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE

L'analyse des observations que nous avons réunies, la revue sommaire que nous venons de passer des applications faites par les différents auteurs, de la sérothérapie intraveineuse au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale, vont nous permettre d'essayer de dégager maintenant les indications cliniques de cette méthode.

Nous examinerons successivement ces indications au début et de la méningite cérébro-spinale et au cours de son évolution.

INDICATIONS DE LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE PRÉCOCE.

Si nous avons affaire à une *méningite d'allure foudroyante* il semble bien que l'hésitation ne soit guère permise : l'urgence de l'introduction de sérum en circulation générale est évidente. L'accord des auteurs est unanime à ce sujet : la septicémie peut tuer le malade avant qu'aucune lésion méningée ne soit constituée, ainsi que l'attestent les constatations nécropsiques.

Il s'agit alors la plupart du temps d'un sujet qui a été frappé brusquement, avec une violence inouïe, au milieu d'une santé en apparence parfaite. Le début a pu être marqué par des vomissements inopinés simulant une indigestion, une céphalée atroce s'accompagnant de troubles de la vue, de sensations vertigineuses, de douleurs diffuses le long du rachis et dans les membres. Beaucoup plus souvent le sujet est tombé en proie à une crise de convulsions généralisées très violentes.

A l'examen le malade est dans un état de torpeur intellectuelle profonde et l'on est aussitôt frappé de la gravité de son état. La respiration est pénible, affectant souvent le rythme de Cheyne-Stokes. Le pouls est petit, irrégulier, parfois imperceptible (obs. IV), les extrémités sont cyanosées, froides, couvertes de sueur. La température, très élevée, monte à 40 et au delà. De temps en temps le malade est pris de convulsions très vives.

Les signes d'irritation méningée, raideurs et Kernig manquent le plus souvent. La ponction lombaire retire un liquide clair où le laboratoire décèle rarement le méningocoque. L'hémoculture, toujours positive (obs. III et IV) vient tardivement confirmer le diagnostic.

On conçoit combien, en dehors de la notion d'épidémicité, la différenciation est difficile avec toutes les autres causes de crises convulsives et de coma soudain chez l'enfant et chez l'adulte. Un signe à peu près constant peut cependant faire songer à la méningococcie. C'est l'apparition d'une éruption

purpurique très foncée, de teinte cyanique, marbrant la peau des membres et de l'abdomen. Cette éruption s'étend rapidement. De larges taches hémorragiques se forment dans certains cas analogues aux sugillations cadavériques et confluent progressivement au point de recouvrir la presque totalité du corps au moment de la mort (obs. III et IV).

La rapidité d'évolution de ces formes rend évidemment très précaires les ressources de la thérapeutique. Il semble cependant que la sérothérapie intraveineuse trouve ici son indication la plus formelle, 60 à 80 cc. de sérum antiméningococcique seront immédiatement injectés dans les veines et cette dose répétée toutes les huit à douze heures. L'injection intrarachidienne est toujours indiquée également, car on ignore à vrai dire dans quelle mesure les méninges sont touchées par l'infection et le sérum injecté par cette voie diffuse aussi dans l'organisme.

Malgré cette sérothérapie intensive il faut avouer que la guérison reste problématique. Les deux observations de Stone et Truitt (obs. III et IV) sont là pour en témoigner. Néanmoins on ne saurait mieux faire que de la mettre en œuvre.

La septicémie méningococcique, sans être prédominante comme dans les cas foudroyants, peut encore fournir l'indication des injections sériques intraveineuses dans les *méningites aiguës ou suraiguës accompagnées de manifestations purpuriques, arthralgiques ou métastatiques*.

Ces méningites septicémiques ont en général une physionomie assez sévère. D'emblée l'aspect du

malade est inquiétant. Inconscient de ce qui l'entoure il délire le plus souvent et est en proie à une agitation des plus vives. La face est rouge et vultueuse, les extrémités sont cyanosées. La respiration est irrégulière. Le pouls, ample et vibrant dans la méningite cérébro-spinale classique, est plutôt petit, rapide et mou dans les formes purpuriques. La raideur de la nuque et le signe de Kernig sont très prononcés. La ponction lombaire donne un liquide purulent très riche en méningocoques. L'hémoculture est le plus souvent positive.

Le signe le plus typique de la méningococcie est fourni par le purpura et les déterminations cutanées. De tout temps des manifestations cutanées et en particulier le purpura ont frappé les auteurs qui ont étudié la méningite cérébro-spinale. Elles furent même dans certaines épidémies particulièrement meurtrières sinon toujours le signe prédominant, du moins celui qui, par son intensité, attira le plus l'attention, ainsi qu'en témoignent les noms de fièvre pétéchiale, spotted fever (fièvre tachetée), black death (mort noire), febris nigra, sous lesquels tour à tour l'affection fut désignée. Leur fréquence et leur importance furent variables suivant les époques. L'épidémie de Genève en 1806, celle d'Irlande en 1866, celle de New-York, où le purpura est signalé dans 24 p. 100 des cas, en sont de remarquables exemples. Plus près de nous il semble que nous assistions à une recrudescence des formes purpuriques de la méningite. En Angleterre, Rolleston publie à un an d'intervalle deux statistiques avec 69 p. 100 et 49 p. 100 de rash presque toujours

pétéchiaux. En Amérique, Herrick observe au camp Jackson 265 cas dont 50 p. 100 présentent du purpura. En France, M. Netter signale également cette progression dans ses statistiques : 2,76 p. 100 de 1908 à 1914, 13,4 p. 100 en 1915, 17,6 p. 100 durant les six premiers mois de 1916.

Le purpura méningococcique est en général d'apparition très précoce. Il peut même précéder la localisation méningée et la méningite consécutive affecte alors un caractère particulier de gravité (Netter). Sa description ne diffère pas essentiellement de celle qui est donnée dans les ouvrages classiques à propos des purpuras infectieux. Ce sont en général de petites taches violacées de la grosseur d'une tête d'épingle, ne s'effaçant pas à la pression. L'éruption, rare à la face, abondante aux extrémités, procède par poussées successives. Les éléments parfois très minuscules peuvent au contraire former dans certains cas de larges placards hémorragiques. On a donné comme caractères distinctifs du purpura méningococcique la fréquence avec laquelle les éléments deviennent papuleux et se décolorent au centre. On a signalé (D. Blanchier) que très souvent ils se recouvrent d'une vésicule ou même d'une phlyctène dont le liquide d'abord clair devient rapidement purulent. L'existence de ces pustules est du plus haut intérêt : outre l'aspect qu'elles donnent au purpura, elles facilitent les examens bactériologiques, le méningocoque pouvant être facilement décelé dans la sérosité louche qu'elles contiennent (Netter et Salanier).

Manifestation de la septicémie dont il extériorise

la diffusion, le purpura, par son intensité, mesure, en quelque sorte, la gravité de l'infection. L'éruption est discrète dans les cas bénins. Dans les formes mortelles au contraire les éléments de teinte louche augmentent de nombre et confluent à chaque poussée, marbrant les téguments d'une façon intense.

Néanmoins il semble que le purpura n'a jamais été signalé dans les formes atténuées de la méningococcémie, à l'encontre des érythèmes fugaces qui y sont fréquents, sa présence indique toujours une méningococcémie sérieuse (D. Blanchier).

A côté du purpura d'autres localisations également précoces peuvent témoigner de la septicémie. Les atteintes articulaires sont les plus fréquentes. Une ou plusieurs articulations peuvent se montrer douloureuses et tuméfiées (obs. I). Certains cas graves de Herrick ont eu au début l'allure d'une polyarthrite rhumatismale. Certaines complications oculaires moins communes que les arthrites, mais beaucoup plus redoutables ont été également signalées au début de ces méningites. Dans ce cas, le développement du méningocoque, s'il n'est pas entravé par une sérothérapie énergique, peut aboutir en quelques jours à la suppuration : une hypopyon apparaît, puis un voile jaunâtre recouvre le champ visuel : la lésion évolue vers la fonte purulente et l'atrophie oculaire avec perte de la vision.

Plus rarement on note des manifestations pulmonaires, pneumonies, (Netter) broncho-pneumonies (épidémie de Colmar, observations de Jacobitz, Achard et Flandin, Joltrain), pleurésies (Herrick), de l'endocardite (Barbier et Vaucher), etc...

En présence de telles formes il paraît indiqué de pratiquer d'emblée la sérothérapie combinée, intraveineuse et intrarachidienne. Certes il n'est pas impossible d'obtenir la guérison de ces méningites par la sérothérapie intrarachidienne seule (cas de M. Netter). Mais il n'en est pas moins vrai que la mortalité y est plus forte, la durée des symptômes plus longue, les séquelles plus nombreuses et plus redoutables que dans les formes de méningite sans septicémie apparente et semblablement traitées.

Les statistiques de Herrick, qui a fait un large usage de la sérothérapie combinée dans les cas graves avec rash et complications, sont très favorables à l'emploi de cette méthode : en particulier nous avons vu qu'au cours de l'épidémie du Camp Jackson la mortalité s'est abaissée de 65,7 % avec le sérothérapie classique à 17,3 % avec la sérothérapie combinée. Stone et Truitt, Camac et Bowman, Bloch et Hébert, et même M. Netter avec les réserves que nous avons exposées, sont également partisans de l'emploi de la sérothérapie intraveineuse en pareille occurrence. L'observation I de MM. Bloch et Hébert est un exemple probant de son efficacité.

Non seulement la première injection intrarachidienne, mais les deux ou trois suivantes, pourront être accompagnées d'une injection intraveineuse de 50 à 80 cc. de sérum antiméningococcique. Ce nombre d'injections paraît être un minimum aux yeux des auteurs qui en ont fait usage. Pour Herrick l'optimum dans les cas intenses est de 400 cc. de sérum intraveineux et 100 cc. intraspinal. De plus

petites doses exposent tout autant aux accidents sans procurer aucun avantage.

La conduite de la sérothérapie intraveineuse devra se guider sur les résultats de l'hémoculture pratiquée chaque jour, autant que possible, et sur l'amélioration des symptômes généraux et locaux. Elle devra être poursuivie au moins jusqu'à ce que le laboratoire donne la preuve de la stérilité sanguine. L'atténuation des symptômes généraux et locaux, chute de la température, disparition du coma et du délire, la régression du purpura sans apparition d'éléments nouveaux, l'amélioration des localisations extraméningées sont autant de facteurs d'appréciation.

INDICATIONS DE LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE DANS LES CAS RÉSISTANT A LA SÉROTHÉRAPIE INTRA- RACHIDIENNE.

L'association de la sérothérapie intraveineuse à la sérothérapie intrarachidienne paraît indiquée, au cours de la méningite cérébro-spinale, dans un certain nombre de cas résistant au traitement intrarachidien classique.

En règle générale, une première série de deux ou trois injections intrarachidiennes amène au cours des méningites typiques une grande amélioration. La fièvre tombe, les raideurs et les douleurs diminuent, le coma se dissipe, le délire cesse. Le malade est calme et fait une bonne impression d'ensemble. Parallèlement à cette amélioration des symptômes, quoique moins rapidement, le liquide céphalo-

rachidien s'éclaircit, change d'aspect et de couleur. Le nombre des éléments cellulaires diminue. Il y a moins de globules de pus et plus de leucocytes non altérés. Les lymphocytes tendent à remplacer les polynucléaires.

Néanmoins dans certains cas aucune amélioration n'est notée.

Il faut évidemment alors éliminer une première cause d'insuccès qui peut tenir à la qualité du sérum employé et, en particulier, à son défaut de spécificité. On sait, en effet, que la méningite cérébro-spinale peut être provoquée par des méningocoques de races très diverses, identiques par leurs propriétés morphologiques, culturelles et biologiques, mais différant profondément entre eux quant à leurs caractères antigènes. Un sérum ne peut donc être réellement efficace que contre la race de méningocoque avec et pour laquelle il a été préparé. C'est ainsi qu'on a publié des observations de méningites à paraméningocoques qui, résistant à un premier traitement intrarachidien par le sérum antiméningococcique, cédèrent ensuite au sérum antiparaméningococcique ou à un sérum polyvalent (Netter). L'emploi d'un sérum mixte ou polyvalent, ou mieux encore, la détermination précoce et vigoureuse de la race de méningocoque en cause élimineront dans la mesure du possible cette première cause de résistance.

Mais l'origine sérique de l'insuccès étant ainsi écartée, on pourra se trouver en présence de cas résistants tels que ceux qui nous sont fournis par les observations IX et X. Dans l'observation IX

(Prof. Weill) on voit qu'au cours d'une méningite cérébro-spinale grave, mais sans manifestations septicémiques apparentes, aucune amélioration n'est notée au quatrième jour, après trois injections intrarachidiennes de 30 cc. chacune de sérum mixte Pasteur. La raideur et les signes méningés sont plutôt exacerbés, la fièvre reste aux environs de 40, l'état général empire, la petite malade est dans le coma. Le liquide céphalo-rachidien est cependant redevenu stérile. L'observation X témoigne d'un égal insuccès de la sérothérapie rachidienne. Mais ici les injections ont été poursuivies pendant sept jours, à raison de deux chacun des trois premiers jours et d'une quotidiennement les quatre jours suivants. Malgré ce traitement énergique, le délire reste intense, la température très élevée et les signes méningés sans changement.

La spécificité du sérum n'est certes pas en cause : l'efficacité ultérieure de la sérothérapie combinée témoigne de sa valeur. Il ne semble pas non plus qu'on ait eu affaire dans ces deux cas à des cloisonnements méningés ou à une lésion ventriculaire nettement constitués : tout au plus peut-il s'agir d'une ébauche de ce mécanisme qu'il importait dès lors d'enrayer le plus rapidement possible. L'hypothèse de localisations persistantes extra ou paraméningées non suffisamment atteintes par les injections rachidiennes est également vraisemblable.

Quoi qu'il en soit, il a suffi dans l'observation IX de trois injections intraveineuses (1 de 10 cc. et 1 de 20 le quatrième jour et 1 de 20 le lendemain) et

dans l'obs. X d'une injection de 50 cc. pour amener une sédation rapide de tous les symptômes.

Nous pensons que l'association de la sérothérapie intraveineuse à la sérothérapie rachidienne est indiquée dans tous les cas analogues de méningites cérébro-spinales où le sérum en rapport avec le méningocoque en cause et injecté par la voie rachidienne n'amène pas une sédation marquée des symptômes après une première série d'injections classiquement pratiquées.

Il semble également que dans les cas où la résistance au traitement sérique rachidien s'avère comme étant due à des *cloisonnements méningés* ou à la *méningoventriculite* la sérothérapie intraveineuse puisse également apporter un concours utile, en certaines circonstances.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, en quoi consistent les lésions anatomiques de ces formes et comment ces lésions expliquent l'impuissance des injections rachidiennes. Cliniquement, trois ordres de symptômes peuvent en faire soupçonner l'apparition.

On observe en général très rapidement une discordance profonde entre l'évolution des symptômes et les résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien. Sous l'influence de la sérothérapie rachidienne le liquide s'éclaircit, les polynucléaires sont remplacés par les lymphocytes, les méningocoques disparaissent. Cependant le tableau clinique s'aggrave : les contractions augmentent, l'état intellectuel s'obnubile. Dans les formes ventriculaires on note une

grande tendance à l'assoupissement et des symptômes de localisations cérébrales (paralyse des nerfs crâniens) ; en même temps la vue et l'audition diminuent. Le malade se cachectise rapidement : l'amyotrophie apparaît avec un certain aspect simiesque.

Signe capital : la ponction lombaire, toute cause d'erreur éliminée, donne difficilement quelques gouttes de liquide, alors que les signes cliniques, la saillance de la fontanelle chez le nourrisson, témoignent de l'hypertension sous-arachnoïdienne.

Enfin, très fréquemment, le sérum ne paraît pas absorbé : le sérum injecté la veille semble être mis en évidence à la ponction suivante (Acuna et Casaubon).

En face d'un tel syndrome, la thérapeutique de choix est évidemment la ponction locale, suivie de l'injection de sérum *loco dolenti*, intervention variable suivant le lieu présumé de l'enkystement infectieux, ponction ventriculaire, trépano-ponction ou ponction orbito-sphénoïdale dans les méningo-ventriculites, ponctions vertébrales hautes multiples dans les méningites cloisonnées.

Nous avons vu que les résultats de ces interventions sont souvent précaires en raison de la nécessité de multiplier les interventions et surtout de la difficulté d'atteindre tous les foyers. L'injection intraveineuse capable de faire parvenir une quantité notable de sérum en tous points des espaces sous-arachnoïdiens peut intervenir alors soit lorsque l'intervention locale n'est pas possible (Netter), soit dans tous les cas comme moyen adjuvant (Acuna et Casaubon).

Il ne faut évidemment pas fonder trop d'espoir sur cette thérapeutique, surtout lorsqu'elle est tardivement employée (obs. XII et XIII). Nous avons cependant rapporté le cas de guérison de Stone et Truitt obtenu par la seule sérothérapie intraveineuse. Au surplus, une assez grosse objection rend son manie-
ment délicat, c'est, comme nous le verrons plus loin, la fréquence des accidents auxquels elle peut donner lieu dans les formes ventriculaires (Chiray).

Néanmoins, il semble que la pratique des injections sériques intraveineuses au premier soupçon de cloisonnement méningé ou de blockage des foramina, en particulier lorsque la première série systématique de deux ou trois injections rachidiennes ne donne pas de résultat bien précis puisse avoir une plus grande efficacité, tout au moins prophylactique, ainsi qu'en témoignent les faits de Herrick et les considérations de MM. Bloch et Hébert.

INDICATIONS DE LA SÉROTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE DANS LES MÉNINGITES PROLONGÉES A RECHUTES.

En dehors des cas résistants que nous venons d'examiner, la sérothérapie intraveineuse semble également devoir être utilisée dans certaines formes prolongées à rechutes de méningite cérébro-spinale.

On sait que certaines méningites cérébro-spinales peuvent présenter au cours de leur évolution une ou plusieurs rechutes qui en prolongent d'autant la durée. Il s'agit, en somme, d'une exagération de la marche normalement saccadée de l'affection.

Les choses se passent généralement ainsi. Une première atteinte méningée semble guérie. La température avoisine la normale ; la raideur et les douleurs ont disparu. Le liquide céphalo-rachidien est redevenu clair et stérile. A peine peut-on remarquer une hypéralbuminose légère et une réaction cellulaire persistante (Bloch et Hébert).

Brusquement (obs VII et VIII) on note une réascension thermique. Les signes d'irritation méningée reprennent, le liquide céphalo-rachidien redevient purulent et fourmille à nouveau de méningocoques.

Les rechutes peuvent se répéter plusieurs fois de suite : tantôt la rémission est de courte durée, cinq à six jours, la rechute est alors précoce ; tantôt le retour à la normale dure un mois et plus, la rechute est dite tardive.

L'apparition de telles rechutes implique évidemment la continuation ou la reprise de la sérothérapie intrarachidienne. Bien entendu, il faut s'assurer, avant de reprendre celle-ci, qu'on a bien affaire à une méningo-rechute et non pas à une méningite sérique qui contre-indique formellement toute nouvelle injection rachidienne. L'observation des phénomènes consécutifs à la dernière injection (douleur vive, ascension thermique immédiate) et l'examen du liquide céphalo-rachidien (teinte jaune « sérum de cheval » pouvant même faire croire à une rétention massive du sérum, taux accru de la polynucléose et de l'albumine, teneur en sucre normale et non diminuée, stérilité) permettent en général de dépister l'intolérance méningée.

Mais cette cause d'erreur étant éliminée et la reprise du traitement décidée, il ne semble pas que la sérothérapie rachidienne soit toujours suffisante ni pour juguler rapidement ces rechutes sur lesquelles elle paraît agir moins bien que sur l'attente primitive (obs. XI) ni pour en éviter d'autres. Nous avons déjà rapporté à ce sujet les remarques de M. Netter : influence peu sensible de la sérothérapie rachidienne sur la fréquence de ces rechutes, déjà rares avant l'emploi du sérum : rôle important, notamment dans les rechutes tardives de la persistance du méningocoque en certains points circonscrits des méninges, de l'encéphale et même d'autres organes. Nous avons insisté, d'autre part, longuement sur l'hypothèse de MM. Bloch et Hébert qui placent l'origine de ces réinfections au niveau de certaines localisations paraméningées inaccessibles aux injections rachidiennes, mais curables par la sérothérapie générale.

Dès lors, il semble bien que l'introduction adjuvante de sérum dans les veines puisse avoir, en pareil cas, une plus grande efficacité. Les plus grandes précautions devront être prises, comme nous le verrons plus loin, pour éviter les accidents qui peuvent suivre les injections, après une interruption de traitement. La sérothérapie intraveineuse pourra être associée quotidiennement à la sérothérapie rachidienne aux doses de 40 à 60 cc. jusqu'à sédation.

Il pourra en être de même lorsque la réapparition de l'infection se traduira sous forme de décharges septicémiques *avec accès fébriles intermittents*, érup-

tions cutanées, coïncidant avec une hémoculture de nouveau positive (obs. VI). Ces reprises septicémiques tiennent d'ailleurs probablement aux mêmes causes que les rechutes et peuvent simplement les précéder.

Une dernière indication de la sérothérapie intraveineuse qui nous paraît tout à fait exceptionnelle peut se présenter dans certains cas *d'intolérance méningée*, rendant toute sérothérapie rachidienne impossible, lorsque la persistance de l'infection générale (purpura, éruptions périarticulaires, hémoculture positive) commande l'emploi du sérum.

CHAPITRE III

ACCIDENTS ET TECHNIQUE

L'objection la plus puissante qui soit faite à l'emploi courant de la sérothérapie intraveineuse dans le traitement de la méningite cérébro-spinale, c'est la fréquence et la gravité des accidents auxquels cette méthode peut donner lieu. Nous allons aborder maintenant l'étude de ces accidents et de certains points de technique qui paraissent de nature à les éviter dans la mesure du possible.

Conditions d'apparition des accidents. — Des accidents peuvent survenir à toutes les périodes de la sérothérapie intraveineuse. Les premières injections surtout lorsqu'elles sont pratiquées dès le début de la méningite semblent cependant rarement les déclancher.

D'après Stone et Truitt, les accidents sont exceptionnels si le traitement est commencé précocement à la fois par les voies veineuse et rachidienne. C'est seulement lorsque l'injection intraveineuse est tentée après plusieurs jours de traitement intrarachidien exclusif qu'ils peuvent apparaître. De même ces auteurs signalent des accidents fréquents lorsque l'injection

intraveineuse est pratiquée en raison du blockage ventriculaire ou rachidien ou par suite de difficultés mécaniques s'opposant à la continuation du traitement rachidien (*Archives of internal Médecine*, mars 1919).

Ces considérations semblent confirmées par les observations précédemment étudiées.

Nous ne notons aucun accident dans l'observation I où la sérothérapie intraveineuse instituée dès le début et pourtant massive et répétée (quatre injections de cinquante et une de vingt, toutes à vingt-quatre heures d'intervalle). Il en est de même dans le cas de T. dal Cauton (obs. VIII). Les injections pratiquées les trois ou quatre premiers jours sont également partout bien tolérées (obs. II, V, VI, VII, IX).

Au contraire, nous relevons un incident dans l'obs. V à une reprise de la sérothérapie intraveineuse après cessation de tout traitement sérique depuis dix jours. Egalement dans les observations X, XI et VIII, des accidents sont notés dans la continuité du traitement, respectivement les 8^e, 11^e et 16^e jours. Dans l'obs. VIII, les injections intraveineuse ne peuvent même plus être reprises, les injections préparatoires anti-anaphylactiques étant elles-mêmes déjà mal supportées.

L'innocuité de la sérothérapie intraveineuse au début de la méningite semble donc fréquemment démontrée. Cette constatation est d'ailleurs invoquée par les auteurs qui préconisent l'emploi précoce de cette méthode (Bloch et Hébert).

Etude clinique des accidents. — Quoi qu'il en soit du moment de leur apparition, les accidents dus à la

sérothérapie intraveineuse peuvent présenter une physionomie clinique assez variable quant à la gravité.

Ils ont pour caractère essentiel de se produire soit immédiatement après l'injection, soit dans les toutes premières heures qui suivent.

Il s'agit parfois d'une simple élévation thermique. Chevrel et Bourdinière ont déjà signalé ce fait dans un cas de méningococcémie sans méningite : chaque injection intraveineuse était alors suivie d'une poussée fébrile dépassant même les maxima atteints par la courbe thermique avant le traitement sérothérapique. La même élévation immédiate de température se retrouve dans les observations X et XI de Camac et Bowman.

Dans d'autres cas l'injection provoque immédiatement ou dans l'heure qui suit une sensation de malaise général avec tendance au collapsus, frissons et sueurs (obs. de Bray citée par Brette).

Mais il n'est pas très rare que les phénomènes revêtent une allure plus dramatique. On assiste alors à une crise dont l'aspect rappelle de fort près celui de la crise nitritoïde de Milian consécutive à l'injection de 606. L'injection sérique à peine terminée, brusquement la face se congestionne, se cyanose, puis se recouvre de sueurs, la respiration devient stertoreuse, le pouls peu perceptible, incomptable, l'état comateux. Le tableau se complète parfois de phénomènes divers, tels qu'érythème ou urticaire instantanés, vomissements, perte involontaire des matières et des urines.

Rapidement on institue un traitement général, huile camphrée, éther, adrénaline (Bowman), respiration artificielle (Sainton). En quelques minutes le coma disparaît, la rougeur de la face s'atténue progressivement, la respiration devient normale, le pouls diminue de fréquence et augmente d'amplitude. Le plus souvent tout est rentré dans l'ordre au bout d'une demi-heure à une heure.

Nous rapportons dans notre thèse trois exemples de cet ordre, l'un que nous devons à l'obligeance de M. Péhu (obs. V), un autre que nous empruntons à une communication de MM. Sainton et Bousquet (obs. XIV); le troisième est brièvement résumé dans l'observation VI (Bloch et Hébert).

Pathogénie des accidents. — Le mécanisme des accidents a été diversement interprété suivant les cas et les auteurs.

L'anaphylaxie est souvent mise en cause, en particulier lorsque les phénomènes revêtent la forme que nous avons décrite en dernier lieu. C'est au choc anaphylactique que MM. Péhu et Durand attribuent la crise relatée dans l'observation V. La même pathogénie est invoquée par Chevrel et Bourdinière et par les auteurs américains Camac et Bowman.

Cependant pour d'autres, il s'agirait plutôt de phénomènes d'ordre toxique. C'est en particulier l'opinion de M. Jousset, qui a étudié cette question dans un article intitulé « la sérothérapie à doses massives et le mythe de l'anaphylaxie ».

Pour M. Jousset, la crise déclanchée par l'injection

intraveineuse de sérum n'est pas comparable au véritable choc anaphylactique. « Il y a bien choc brutal, mais tout ce qui est brutal n'est pas de l'anaphylaxie. Ce drame en miniature ne présente que de lointaines ressemblances extérieures avec celui du choc véritable; il se termine toujours heureusement... Deux raisons s'opposent à l'assimilation cherchée :

« 1° Le choc anaphylactique est immédiat; or lesdits accidents, s'ils sont rapides, sont aussi quelquefois lents à venir : quelques heures sont parfois nécessaires;

« 2° Contrairement au choc ils peuvent apparaître à la première injection ».

Notons également que les conditions de l'éclosion du choc anaphylactique ne sont pas remplies dans la plupart de nos cas. Le choc se produit habituellement chez un sujet dont le traitement sérique interrompu depuis sept à huit jours est brusquement repris sans précautions spéciales. Or nous avons vu des incidents se produire dans la continuité du traitement (obs VI).

L'hypothèse de la toxicité pure et simple semble donc pouvoir être retenue : le soi-disant choc anaphylactique prendrait alors la tournure d'une saturation brusque terminant une intoxication progressive.

Cette opinion est partagée par MM. Sainton et Bousquet qui, commentant leur cas (obs. XIV), rejettent l'explication anaphylactique. Ils estiment rationnel d'admettre que l'injection d'une certaine quantité de sérum dans la circulation générale produit des réactions d'ordre toxique, d'autant plus vives en l'oc-

currence que leur sujet était atteint d'insuffisance hépato-rénale.

Cette interprétation est à rapprocher de celle que Brette propose dans sa thèse. On peut se demander écrit-il si l'action bactériolytique du sérum antiméningococcique n'est pas entrée en jeu pour mettre en liberté dans le torrent circulatoire après chaque injection une quantité anormale de toxines qui se répandant dans la circulation amenaient la brusque ascension de température et le frisson ; s'il ne s'est pas passé en un mot quelque chose d'analogue au phénomène de la veine de Dopter et Briot. On sait que l'injection d'un mélange de sérum antiméningococcique et de méningocoques dans la veine d'un cobaye neutre amène la mort de l'animal alors que l'inoculation de la même dose de méningocoques ou bien n'est pas mortelle ou bien n'amène la mort qu'après vingt-quatre heures..

Une dernière hypothèse a été émise pour être réfutée d'ailleurs, en particulier par MM. Sainton et Bousquet. N'aurait-on pas affaire dans certains cas à un phénomène analogue à celui que M. Chiray a décrit sous le nom de signe réflexe de la pyocéphalie. On sait qu'au cours du traitement de cette affection, distension purulente des ventricules donnant lieu aux signes cliniques de la méningite cérébro-spinale à forme prolongée et cachectisante, Chiray a signalé l'apparition d'accidents d'une analogie symptomatique frappante. Cet auteur fut amené à constater ce syndrome en tentant de pratiquer la vaccination intraveineuse antianaphylactique de Besredka, prépa-

ratoire à de nouvelles injections rachidiennes alors qu'il croyait à des récidives de méningites et non à la pyocéphalie. Chaque injection vaccinnante, très minime, en provoquait l'apparition. Dix à trente secondes après l'injection la face était envahie par une rougeur extrêmement vive l'obnubilation intellectuelle semblait s'exagérer et la connaissance disparaître, la respiration devenait ample, irrégulière, le pouls imperceptible. L'aspect paraissait assez effrayant pour faire craindre une issue fatale. Cependant après quelques minutes la congestion de la face tendait à disparaître, le pouls et la respiration reprenaient un rythme normal et le sujet revenait exactement à son état antérieur.

Notons tout de suite que ni le cas de MM. Sainton et Bousquet (obs. XIV) ni celui de MM. Bloch et Hébert (obs. VI) ne nous permettent de songer à la pyocéphalie pour expliquer les accidents de la sérothérapie intraveineuse. Tout au plus peut-on se demander si l'analogie des symptômes provoqués par l'injection intraveineuse et dans la pyocéphalie, et dans les cas mentionnés ne permet pas de supposer quelques points communs dans leur genèse. D'après Chiray le syndrome observé chez les pyocéphaliques est produit par une congestion instantanée au niveau des zones malades, en l'espèce les plexus choroïdes des ventricules latéraux. Cette congestion donne un coup de pression dans les cavités ventriculaires privées de leur soupape de sûreté par la pyocéphalie et ce coup de pression se transmet par l'aqueduc de Sylvius au plancher du quatrième ventricule, d'où l'action ins-

tantanée sur la respiration, le cœur et la circulation. Par analogie avec ce que nous savons de la localisation probable de certains foyers infectieux paraméningés, centres de résistance de la septicémie, au niveau des toiles et plexus choroïdes (Bloch et Hébert) on peut supposer que la congestion brusque de ces organes, sous l'influence d'une injection intraveineuse au cours d'une méningite septicémique (obs. VI), amène une perturbation du régime des pressions sous-arachnoïdiennes et détermine la crise consécutive.

Gravité et fréquence des accidents. — Quoi qu'il en soit du mécanisme des accidents de la sérothérapie antiméningococcique intraveineuse, qu'il s'agisse d'anaphylaxie, d'intoxication sérique, de bactériolyse ou de congestion des plexus, quelque dramatiques qu'ils puissent paraître, leur pronostic final est en général bénin.

Certes on a signalé quelques cas mortels, MM. Netter et P.-L. Marie en particulier, M. Petges à une réunion médicale de la V^e armée, en 1916, à même rapporté un cas de mort au cours de la manœuvre antianaphylactique de Besredka par injections intraveineuses de sérum dilué.

Cependant les auteurs américains qui ont une grande pratique de la sérothérapie intraveineuse estiment que ces désastres doivent être tout à fait exceptionnels. La statistique de Stone et Truitt, portant sur trente-deux cas traités par la sérothérapie combinée intrarachidienne et intraveineuse à hautes

doses, ne signale aucun accident grave du fait des injections sériques en circulation générale. Il en est de même des cent-vingt-huit cas de Herrick traités par la sérothérapie combinée.

Il est facile de comprendre néanmoins que cette méthode, plus intensive que la sérothérapie intrarachidienne exclusive, donne une moyenne d'accidents sériques plus élevée.

Le tableau suivant que nous empruntons à la statistique de Herrick portant sur deux cent soixante cinq cas le montre d'une façon nette. Les cas A ont été traités par la sérothérapie intrarachidienne seule, les B, par la sérothérapie intrarachidienne associée à une faible sérothérapie intraveineuse; les C, par la sérothérapie intrarachidienne et intraveineuse combinée à hautes doses (plus de 50 cc. de sérum en circulation générale).

Nature des accidents	Cas A	Cas B	Cas C
Frisson	1	2	9
Collaptus	0	1	7
Dyspnée.	1	1	8
Erythème	0	0	1
Urticaire	5	3	14
Autres rash	0	0	0

Technique des injections. Prophylaxie et traitement des accidents. — Certains points de technique paraissent de nature à éviter ces accidents dans la mesure du possible.

Le sérum à injecter sera préalablement chauffé au bain-marie et porté à la température du corps.

L'injection sera faite avec une extrême lenteur. La vitesse d'injection ne devra jamais dépasser, d'après Herrick, Stone et Truitt, 1 cc. par minute pour les dix ou quinze premiers centicubes.

Lewis a encore récemment insisté sur l'efficacité de la méthode de l'injection lente, préconisée par Friedberger et Mita, pour prévenir les accidents.

Au premier symptôme anormal l'injection devra être suspendue. Dans ce cas, d'après Stone et Truitt, on pourra tenter de la pratiquer à nouveau douze heures plus tard, après injection préalable d'atropine ou d'adrénaline. L'atropine et l'adrénaline sont au surplus recommandées par les auteurs américains pour prévenir les accidents lorsque les injections intraveineuses doivent être répétées.

La manœuvre antianaphylactique de Besredka devra toujours être pratiquée soit dès le début du traitement si le malade a déjà reçu antérieurement du sérum de cheval antitétanique ou antidiphtérique, soit après une interruption de la sérothérapie.

Les auteurs américains semblent obtenir une désensibilisation suffisante par l'injection sous-cutanée de 1 cc. de sérum une heure avant l'injection intraveineuse.

MM. Bloch et Hébert recommandent la pratique suivante qui paraît beaucoup plus rigoureuse.

Un quart de centicube de sérum dilué dans 1 cc. d'eau physiologique sera d'abord injecté sous la peau.

Puis, et dans l'ordre, de dix en dix minutes :

Injection sous-cutanée de $1/2$ cc. de la même dilution;

— de 1 cc. de sérum pur ;

— de 5 à 10 cc. de sérum pur ;

Injection intraveineuse de $1/2$ cc. de sérum dilué dans 1 cc. d'eau physiologique ;

Injection intraveineuse de 1 à 2 cc. de sérum pur.

Après ces différentes injections le malade peut être considéré comme vacciné contre les accidents anaphylactiques. Il est à même de recevoir dix minutes après la dernière injection 30 à 40 centicubes de sérum pur dans les veines et le rachis (Bloch et Hébert).

CONCLUSIONS

I. L'emploi de la sérothérapie intraveineuse au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale, longtemps considéré comme une méthode exceptionnelle et dangereuse, est actuellement plus fréquent en France et surtout en Amérique et reconnaît des indications précises.

II. Les arguments qui tendent à démontrer l'utilité de la sérothérapie intraveineuse sont : l'existence d'une septicémie à méningocoques qui précède ou accompagne la méningite, la fréquence des localisations méningococciques extra ou para-méningées et même de certaines localisations méningées inaccessibles directement aux injections intrarachidiennes.

III. S'il est démontré que le sérum injecté dans les espaces sous-arachnoïdiens filtre rapidement dans la circulation générale, cette voie détournée paraît cependant insuffisante pour combattre la septicémie et certaines de ses manifestations. Réciproquement la perméabilité constante des méninges altérées au sérum introduit par voie veineuse permet d'atteindre les foyers infectieux dus au gîtes paraméningés et aux méningites cloisonnées ou ventriculaires.

IV. D'après les observations rapportées, les indications de la sérothérapie intraveineuse sont les suivantes : 1° méningites foudroyantes ; 2° méningites septicémiques suraigües ou aiguës accompagnées de manifestations purpuriques, arthralgiques ou métastatiques ; 3° méningites banales résistant à une première série systématique d'injections rachidiennes ; 4° méningites cloisonnées et méningo-ventriculistes ; 5° méningites prolongées à rechutes.

V. Cette sérothérapie intraveineuse n'exclut pas la sérothérapie rachidienne. Il y a lieu d'utiliser simultanément les deux méthodes, même s'il n'existe pas au début de la maladie des signes de localisation méningée.

VI. Les accidents sont rares lors des premières injections. Ils se produisent surtout aux réinjections ou lorsque la sérothérapie intraveineuse est pratiquée après une première période de sérothérapie rachidienne. Ces accidents parfois graves en apparence rappellent le choc anaphylatique. Néanmoins les accidents mortels sont exceptionnels : la statistique de Herrick portant sur cent vingt-huit cas ne mentionne que des accidents bénins.

VII. Pour éviter ces accidents, dans la mesure du possible, certains points de technique sont particulièrement à observer. Aux premières injections, le sérum préalablement tiédi sera poussé dans la veine avec une extrême lenteur, 1/2 à 1 cc. à la minute

pour les quinze premiers centimètres. Dans les réinjections la manœuvre antianaphylatique de Besredka sera toujours pratiquée. Au moindre signe anormal l'injection sera suspendue.

Le Président de la thèse,

WEILL.

VU :

Pour le Doyen :

L'Assesseur,

LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 5 septembre 1919.

POUR LE RECTEUR :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

E. DEPÉRET.

BIBLIOGRAPHIE

- ACUNA et CASAUBON. — Sur les formes cloisonnées et ventriculaires à cavité close de méningite cérébro-spinale épidémique. (*Archives de médecine des enfants*, avril 1918.)
- BARTHÉLEMY. — Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets préventifs et curatifs des sérums antitoxiques. (Thèse de Lyon, 1902.)
- BLOCH et HÉBERT. — Résistance du méningocoque au traitement sérique intrarachidien Rôle probable des localisations paraméningées. Nécessité des injections sériques adjuvantes dans la circulation générale. (*Presse médicale*, n° 37, 4 juillet 1918.)
- BLOCH et HÉBERT. — Conduite de la sérothérapie antiméningococcique. (*Archives de médecine et de pharmacie militaires*, année 1918, t. LXIX, p. 697-720.)
- BLANCHIER. — Les formes purpuriques de la méningococcémie. (Thèse de Paris, 1918.)
- BRAY. — Chronic meningococcus septicemia associated with pulmonary tuberculosis. (*Archives of internal medicine*, septembre 1915.)
- BRETTE. — L'infection méningococcique à type de fièvre intermittente. (Thèse de Lyon, 1918.)
- BRIOT et DOPTER. — Pathogénie des accidents observés au cours de l'immunisation des chevaux contre le méningocoque. Moyens de prévenir les accidents observés chez le cheval au cours d'immunisation antiméningococcique (Société de biologie, 1910.)
- CAMAC et BOWMAN. — Epidemic cerebro-spinal meningitis as observed at general Hospital n° 6, Fort Mac Pherson, Winter of 1917 and 1918. (*Archives of internal medicine*, n° 1, 15 janvier 1919.)
- CHEVREL et BOURDINIÈRE. — Septicémie méningococcique à type de fièvre intermittente. (Société médicale des Hôpitaux, 29 juillet 1910.)
- CHIRAY. — La pyocéphalie, cause d'insuccès dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Presse médicale*, 2 décembre 1915.)
- DAL CANTON. — Due casi di setticemia meningococcia, curati con iniezioni endovenose di siero antimeningococcico. (*Il Policlinico, sezione pratica*, n° 26, juin 1916.)
- DEBRÉ. — Recherches épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale. (Thèse de Paris, 1911.)
- DEBRÉ et LEMAIRE. — Etude sur le passage dans le liquide céphalo-rachidien des sérums antitoxiques. (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, mars 1911.)

- DOTPER. — Diagnostic et traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Actualités médicales*, Baillière, Paris, 1918.)
- FOLLET et SACQUÉPÉE. — Sur les septicémies en général et les septicémies méningococciques en particulier. (*Presse Médicale*, 20 janvier 1906.)
- GUIGNARD. — Insuccès de la sérothérapie antiméningococcique. (Thèse de Paris, 1911.)
- HENDERSON SMITH. — Absorption des sérums thérapeutiques par la voie sous-cutanée. (*Journ. of Hyg.*, 1907.)
- HERRICK. — The epidemic meningitis at Camp Jackson. (*Journal of american medical association*, 26 janvier 1918.)
- HERRICK. — The intravenous serum treatment of epidemic cerebro-spinal meningitis. (*Archives of internal medicine*, avril 1918.)
- HERRICK. — Early diagnosis and intravenous treatment of epidemic cerebro-spinal meningitis. (*Journal of american medical assoc.*, 24 août 1918.)
- LEWIS. — Slow intravenous injection of antiserum to prevent acute anaphylactic shock. (*Journ. of am. med. ass.*, 1^{er} février 1919.)
- MARIE (P.-L.). — Deux cas de septicémie prolongée à type pseudo-palustre avec épisode méningé tardif dus à des germes voisins du méningocoque. (*Soc. méd. des Hôp.*, 9 février 1917.)
- NETTER. — La méningite cérébro-spinale. (Masson, 1911.)
- NETTER. — Les formes purpuriques de la méningite cérébro-spinale. (*Soc. méd. des Hôp.*, 28 juillet 1916.)
- NETTER. — Id. (*Revue de Médecine*, janvier 1917.)
- NETTER. — Rechutes tardives de la méningite cérébro-spinale. (*Archives de médecine des enfants*, n° 2, février 1919.)
- PÉHU et DURAND. — Accidents immédiats graves de type anaphylactique observés au cours de réinjections de sérum antiméningococcique. (*Lyon Médical*, 19 juin 1919.)
- PENNA. — Meningitis cerebro-spinal epidemica. (*Semana medica*, Buenos-Ayres, 1913.)
- PORTRET. — Les méningococcémies. (Thèse de Paris, 1913.)
- SAINTON. — Les méningococcémies. (*Paris Médical*, 3 août 1918.)
- SAINTON et BOUSQUET. — Arthrite méningococcique de l'épaule à forme plastique ankylosante... Incidents sérothérapiques. (*Soc. méd. des Hôp.*, 17 mars 1916.)
- STONE et TRUITT. — Clinical study of meningitis based on two hundred and fifteen cases. (*Archives of internal medicine*, 15 mars 1919.)
- WEILL et GARDÈRE. — Méningite cérébro-spinale. (*Lyon Médical*, 16 juillet 1911.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. — Historique et divisions	7
PREMIÈRE PARTIE :	
Etude des observations	13
DEUXIÈME PARTIE :	
CHAPITRE PREMIER. — Les facteurs de résistance au traitement sérique intrarachidien, justiciables de la sérothérapie intraveineuse.....	43
CHAPITRE II. — Indications cliniques.....	84
CHAPITRE III. — Technique et accidents.....	100
CONCLUSIONS.....	111
BIBLIOGRAPHIE	114
